ARNALDO ETZEL

**Estudo das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II como fatores
prognósticos em uma coorte de portadores do HIV acompanhados
em Santos-SP**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração:
Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador:
Prof. Dr. Aluísio Augusto Cotrim Segurado

São Paulo

2004

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Etzel, Arnaldo

**Estudo das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II como fatores
prognósticos em uma coorte de portadores do HIV acompanhados em Santos-
SP / Arnaldo Etzel. -- São Paulo, 2004.**

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Alufio Augusto Cotrim Segurado.

Descritores: 1.INFECCÇÕES POR HIV/epidemiologia 2.INFECCÇÕES POR
HTLV-I/complicações 3.INFECCÇÕES POR HTLV-II/complicações 4.ANÁLISE
DE SOBREVIVÊNCIA 5.PROGNÓSTICO 6.SEGUIMENTOS 7.SANTOS(SP)

USP/FM/SBD-139/04

Fôssemos infinitos
Tudo mudaria
Como somos finitos
Muito permanece.

B. Brecht

À minha irmã Marisa que nos dá o exemplo cotidiano de sua coragem

Ao meu amigo Alberto Figueiredo Santos Fº (*in memoriam*)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr Aluísio Augusto Cotrim Segurado, por quem cultivei ao longo dos anos de convivência o sentimento de uma grande admiração e respeito por sua capacidade intelectual e espírito acadêmico.

À minha esposa Magali e às minhas filhas Tainá e Maíra pela compreensão e paciência pelos dissabores sofridos durante a realização deste trabalho. Elas são a minha luz.

Aos amigos, Marcos Montani Caseiro, Gicelene Yukie Shibata e Pedro Luiz de Lima, que não mediram esforços em ajudar no que fosse preciso durante o desenvolvimento das atividades do estudo.

Às Sras Marta da Silva Soares, Maria do Rosário Lima, Neuza da Silva Santos e Luzia Bernardino de Pena pela participação na coleta e acondicionamento das amostras para a análise sorológica.

Ao Dr Silvano Wendel Neto e ao Dr Mário A. Torezan Filho do Centro de Imunologia e Imunogenética bem como à Sra Laura Sumita do LIM-52, pela consideração e colaboração no processamento das sorologias.

Ao Dr Nelson Teixeira, reitor do Centro Universitário Lusíada, e aos Professores, Dr Julio César Massonetto e Dra Sandra Lopes Mattos e Dinato, da Faculdade de Ciências Médicas de Santos, pelo incentivo e apoio institucional.

Ao Dr Mauro Taniguchi, à Sra Marli Luciano Bezerra e à enfermeira Célia Maria Bezerra da Silva pelo auxílio na coleta das informações complementares do estudo.

À Sra Maria Kelly Venezuela por sua prestimosa gentileza e contribuição na orientação da análise estatística.

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Sra Rosemeire Aparecida Moraes Ribeiro e Sra Roseli Antonia Santo, pelo apoio e orientações precisas.

À Sra Ruth Barreto de Figueiredo Santos pela gentil participação na revisão da língua portuguesa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo apoio financeiro que possibilitou a realização do presente estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Aspectos gerais dos retrovírus	01
1.2. Características do HIV	03
1.3. Características do HTLV-I e do HTLV-II	06
1.4. Associação do HIV com o HTLV-I ou com o HTLV-II	09
1.4.1. Racional virológico da co-infecção entre o HIV e o HTLV-I/II	10
1.4.1.1. Ativação da proliferação de linfócitos T e transformação celular	10
1.4.1.2. Indução direta da expressão e replicação do HIV	13
1.4.1.3. Aumento da patogenicidade do HIV	14
1.4.2. Estudos epidemiológicos da co-infecção entre o HIV e o HTLV-I/II	15
1.5. Sobrevida dos portadores do HIV	16
1.5.1. Sobrevida e marcadores de progressão	17
1.5.2. Sobrevida e fatores prognósticos	19
1.6. Contexto local e justificativa	21
2. OBJETIVOS	24
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	25
3.1. Caracterização da população estudada	25

3.2. Delineamento do estudo	27
3.2.1. Estudo de sobrevida	27
3.2.2. Avaliação da incidência	29
3.3. Variáveis estudadas	29
3.4. Desenvolvimento do trabalho	32
3.4.1. Atividades de coleta das informações	32
3.4.2. Atividades de busca de abandonos e óbitos	35
3.5 Análise laboratorial	37
3.6. Análise estatística	41
3.6.1. Análise descritiva	42
3.6.2. Análise univariada	42
3.6.3. Análise multivariada	43
4. RESULTADOS	45
4.1. Características da população	45
4.1.1. Perfil sócio-demográfico	45
4.1.2. Características relacionadas ao HIV	46
4.1.3. Características relacionadas ao HTLV-I e ao HTLV-II	47
4.1.4. Características relacionadas a outras infecções concomitantes	48
4.2. Avaliação da incidência das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II	49
4.3. Avaliação da sobrevida dos portadores do HIV	50
4.3.1. Avaliação da sobrevida em análise univariada	52
4.3.2. Avaliação de sobrevida por análise multivariada	70
5. DISCUSSÃO	73
5.1. Sobrevida e marcadores de progressão	76
5.2. Sobrevida e as co-infecções do HIV com o HTLV-I e com o HTLV-II	80

5.3. Sobrevida e outros co-fatores	87
5.4. Sobre a incidência das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II	91
5.5. Validade e limitações do estudo	93
6. CONCLUSÕES	98
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101
8. ANEXOS	119

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS	46
TABELA 2. SOROLOGIA ANTI-HTLV, DISTRIBUIÇÃO	47
TABELA 3. SOROLOGIA ANTI-HTLV, PREVALÊNCIAS	48
TABELA 4. ANO SOROLOGIA ANTI-HIV, INFECÇÃO HTLV-I/II, ASSOCIAÇÃO ...	48
TABELA 5. MARCADORES SOROLÓGICOS, OUTRAS INFECÇÕES	49
TABELA 6. TEMPO E PROPORÇÃO DE SOBREVIDA	52
TABELA 7. SOBREVIDA, LOG-RANK, SÓCIO-DEMOGRÁFICAS	53
TABELA 8. COX, UNIVARIADA, SÓCIO-DEMOGRÁFICAS	56
TABELA 9. SOBREVIDA, LOG-RANK, PRÁTICAS DE RISCO	57
TABELA 10. COX, UNIVARIADA, PRÁTICAS DE RISCO	58
TABELA 11. SOBREVIDA, LOG-RANK, HISTÓRIA NATURAL	59
TABELA 12. COX, UNIVARIADA, HISTÓRIA NATURAL	61
TABELA 13. SOBREVIDA, LOG-RANK, ANTI-HTLV	62
TABELA 14. COX, UNIVARIADA, ANTI-HTLV	63
TABELA 15. SOBREVIDA, LOG-RANK, OUTRAS INFECÇÕES	64
TABELA 16. COX, UNIVARIADA, OUTRAS INFECÇÕES	67
TABELA 17. SOBREVIDA, LOG-RANK, VARIÁVEIS CLÍNICAS	68
TABELA 18. COX, UNIVARIADA, VARIÁVEIS CLÍNICAS	69
TABELA 19. COX MULTIVARIADA COM CARGA VIRAL	71
TABELA 20. COX MULTIVARIADA SEM CARGA VIRAL	72

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. CURVA DE KAPLAN-MEIER, ESTIMATIVA GERAL	51
GRÁFICO 2. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, SEXO	54
GRÁFICO 3. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, FAIXA ETÁRIA	54
GRÁFICO 4. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, RAÇA	55
GRÁFICO 5. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, ESCOLARIDADE	55
GRÁFICO 6. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, FAIXA DE RENDIMENTO	56
GRÁFICO 7. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, PRÁTICAS DE RISCO	58
GRÁFICO 8. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, MENOR NÚMERO DE CD4+	60
GRÁFICO 9. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, CLASSIFICAÇÃO CDC	60
GRÁFICO 10. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, ANO ANTI-HIV	61
GRÁFICO 11. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, ANTI-HTLV	63
GRÁFICO 12. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, ANTI-HCV	65
GRÁFICO 13. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, ANTI-HBc	65
GRÁFICO 14. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, ANTI-TREPONEMA	66
GRÁFICO 15. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, ANTI-HHV-8	66
GRÁFICO 16. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, MAIOR CARGA VIRAL	68
GRÁFICO 17. CURVAS DE KAPLAN-MEIER, ANTI-RETROVIRAL	69

RESUMO

ETZEL, A. **Estudo das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II como fatores prognósticos em uma coorte de portadores do HIV acompanhados em Santos-SP.** São Paulo, 2004. 121 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Os retrovírus humanos incluem o vírus da imunodeficiência humana (HIV), agente causal da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), e os vírus linfotrópicos de células T humanas do tipo I (HTLV-I) e do tipo II (HTLV-II), estes associados etiológicamente a doenças de natureza linfoproliferativa e/ou neurodegenerativa. Apresentam as mesmas formas de transmissão, resultando em fatores comuns de risco e em sobreposição de populações expostas. Embora os três vírus sejam linfotrópicos, o HIV se apresenta com altas taxas de replicação e proporciona a morte celular em todos os estágios da infecção, enquanto o HTLV-I e o HTLV-II podem causar proliferação e eventualmente transformação celular. O efeito do HTLV-I e do HTLV-II sobre o sistema imunológico como um dos fatores que interferem na evolução da AIDS envolve um grande interesse e ainda é motivo de controvérsia. Pesquisas *in vitro* sugerem que o HTLV-I e o HTLV-II podem aumentar a replicação e a expressão do HIV. Alguns estudos clínico-epidemiológicos apontam na direção de que exista efeito da concomitância das infecções pelo HIV e pelo HTLV-I ou pelo HTLV-II sobre a evolução da progressão da AIDS. Em um estudo anterior, desenvolvido entre portadores do HIV atendidos no Centro de Referência

em AIDS de Santos-SP, observou-se uma soroprevalência de 6,0% da infecção pelo HTLV-I e de 7,4% pelo HTLV-II, o que poderia justificar a investigação de possível modificação na evolução da história natural da infecção pelo HIV nesses pacientes co-infectados. O presente trabalho foi desenvolvido, como um estudo de coorte retrospectiva, visando a avaliar o tempo de sobrevida dos portadores do HIV na população estudada e sua associação com as infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II, bem como com outros fatores prognósticos e marcadores de progressão. Dos 495 portadores do HIV acompanhados entre 1997 e 2002, em um número total de 23.031,5 pacientes-mês, foi observado que 145 pacientes evoluíram para o óbito em decorrência da AIDS. A análise multivariada pelo modelo dos riscos proporcionais de Cox indicou que o tempo de evolução para o óbito por AIDS na população estudada foi associado de forma independente à raça negra (HR ajustado 1,50 – IC 95% 1,03-2,17), com menos de três anos de escolaridade formal (HR ajustado 1,90 – IC 95% 1,12-3,25), com os linfócitos CD4+ em número inferior a 200 células/mm³ no início do estudo (HR ajustado 4,44 – IC 95% 2,70-7,31), com a classificação CDC em categoria B ou C no início do estudo (HR ajustado 3,63 – IC 95% 1,54-8,56), com a soropositividade anti-HTLV-I (HR ajustado 1,95 – IC 95% 1,08-3,52), com a soropositividade anti-HCV (HR ajustado 1,76 – IC 95% 1,20-2,60) e com o uso de esquemas terapêuticos altamente ativos (HAART) em menos de 50% do tempo de seguimento (HR ajustado 2,36 – IC 95% 1,61-3,45). Não houve associação significativa com a soropositividade anti-HTLV-II. O estudo reforça as evidências de que a infecção pelo HTLV-I constitui um fator prognóstico de menor sobrevida em portadores do HIV.

SUMMARY

ETZEL, A. **Study on infections caused by HTLV-I and HTLV-II as prognostic factors in a cohort of HIV-positive patients followed up in Santos-SP.**

São Paulo, 2004. 121 p. Thesis (Doctorate) – School of Medicine, University of São Paulo.

Human retroviruses include the human immunodeficiency virus (HIV), etiologic agent of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), and also the human T-cell lymphotropic virus types I (HTLV-I) and II (HTLV-II), which can cause lymphoproliferative and/or neurodegenerative diseases. The three retroviruses present similar transmission patterns and share common risk factors resulting in overlap of exposed populations. Although these retroviruses are all lymphotropic, HIV has a high replication rate and induces cell death throughout the course of infection, whereas HTLV-I and HTLV-II can cause cell proliferation and occasionally cell transformation. HTLV-I and HTLV-II effects on the immune system and their interference in the progression of AIDS is a matter of great interest and still controversial. *In vitro* studies suggest that HTLV-I and HTLV-II may increase the replication and expression of HIV. Clinical epidemiologic studies indicate possible effects of simultaneous infections by HIV and HTLV-I or HTLV-II on the progression of AIDS. In a previous study, carried out among HIV-positive patients treated at an AIDS center in Santos – SP (Centro de Referência em AIDS de Santos), a seroprevalence of 6.0% for HTLV-I and of 7.4% for HTLV-II infections was

observed, what enables further investigation on a possible modification in the progression of HIV disease in co-infected patients. This study was carried out with a retrospective cohort design, aimed at evaluating the survival time of HIV-positive patients in the studied group and its association with HTLV-I and HTLV-II infections, as well as with other prognostic factors and progression markers. Four hundred and ninety-five patients were monitored between 1997 and 2002. In this period, in a total of 23,031.5 patients/month, 145 AIDS related deaths were reported. Multivariate analysis using Cox proportional hazards model showed AIDS to be associated in the studied group with the following variables: black race (adjusted HR 1.50 – 95% CI 1.03-2.17), less than three-year education (adjusted HR 1.90 – 95% CI 1.12-3.25), less than 200 CD4+ baseline cells/mm³ (adjusted HR 4.44 – 95% CI 2.70-7.31), CDC classification B or C at study onset (adjusted HR 3.63 – 95% CI 1.54-8.56), anti-HTLV-I seropositivity (adjusted HR 1.95 – 95% CI 1.08-3.52), anti-HCV seropositivity (adjusted HR 1.76 – 95% CI 1.20-2.60), use of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in less than 50% of follow-up (adjusted HR 2.36 – 95% CI 1.61-3.45). There was no significant association with anti-HTLV-II seropositivity. This study provides further evidence that HTLV-I infection is a prognostic factor leading to reduced survival time of HIV-infected individuals.

1. INTRODUÇÃO¹

1.1. Aspectos gerais dos retrovírus

Os retrovírus constituem um complexo e diverso grupo de vírus conhecidos pela capacidade patogênica em praticamente todos os vertebrados. Do ponto de vista da patologia humana esses vírus incluem o vírus da imunodeficiência humana (HIV), agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), uma das mais devastadoras pandemias que atingiram o ser humano em toda a sua história (GALLO; MONTAGNIER, 2003). Os retrovírus humanos incluem também os vírus linfotrópicos de células T humanas do tipo I (HTLV-I) e do tipo II (HTLV-II), que estão associados a doenças de natureza linfoproliferativa e/ou neurodegenerativa. Os indivíduos infectados por esses retrovírus caracteristicamente se apresentam assintomáticos por um longo período de tempo antes da eventual ocorrência de manifestações clínicas de doença (GREEN; CHEN, 2001).

¹ A estrutura de apresentação da tese foi elaborada de acordo com: UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação (1996).

Esses três vírus (HIV, HTLV-I e HTLV-II) pertencem à família *Retroviridae*, cuja principal característica é a forma peculiar de replicação. Assim, do ponto de vista funcional, a característica microbiológica marcante dos retrovírus reside no fato de que todos os seus representantes compartilham a capacidade de transcrever o seu material genético, constituído por uma molécula de RNA de formação dimérica com duas seqüências idênticas em fita simples, em uma molécula intermediária de DNA em fita dupla, a qual é então integrada ao genoma da célula do hospedeiro como um pró-vírus (COFFIN, 1992).

O HIV é genética e funcionalmente distinto dos antígenicamente correlacionados HTLV-I e HTLV-II. Baseando-se em características relacionadas à sua patogenicidade, o HIV pertence à subfamília *Lentivirinae*, distinta da subfamília *Oncovirinae*, que inclui o HTLV-I e o HTLV-II. Embora bastante difundida, a classificação dos retrovírus em base patogenética deixou de ser utilizada como padrão taxonômico, a partir da introdução de recentes métodos moleculares de caracterização genômica. Dessa forma, empregando a análise da estrutura genômica pela comparação da seqüência de nucleotídeos e construção de árvores filogenéticas verificou-se que a família *Retroviridae* possui sete agrupamentos maiores, hoje reconhecidos como gêneros distintos.

Considerando na classificação apenas os retrovírus associados à patologia humana, três gêneros devem ser destacados: o gênero *Lentivirus*, do qual fazem parte os vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e tipo 2 (HIV-2) e o vírus da imunodeficiência em símios (SIV); o HTLV-I e o HTLV-II, junto com os vírus da leucemia bovina (BLV), que constituem o gênero *Deltaretrovirus*; e, por fim, o

Spumavírus, incluindo o HFV ("Human Foamy Virus"), constitui o terceiro gênero (GOFF, 2001).

1.2. Características do HIV

No fim da década de 70 e no começo da década de 80, indivíduos previamente saudáveis passaram a apresentar uma nova e pouco usual síndrome caracterizada pelo aparecimento de linfadenopatia generalizada associada a infecções oportunistas (GOTTLIEB, 2001). Essa doença denominada por síndrome da imunodeficiência adquirida e que, a partir da expressão "Acquired Immunodeficiency Syndrome", da língua inglesa, tornou-se neologicamente conhecida em nosso país pelo acrônimo AIDS (HOUAISS et al., 2001), veio a se constituir numa pandemia de profundo impacto e graves conseqüências para a humanidade. A base dos conhecimentos relativos ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), foi construída com base nos trabalhos pioneiros desenvolvidos para o estudo do HTLV-I e do HTLV-II (GALLO, 1994). O isolamento do HIV foi descrito pela primeira vez em 1983 por cientistas do Instituto Pasteur da França, a partir do linfonodo de um paciente com linfadenopatia generalizada de origem não conhecida (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983), e por cientistas dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, a partir de pacientes com AIDS (GALLO et al., 1983). Em seguida, GALLO et al. (1984) relataram a freqüente detecção e isolamento desse retrovírus citopático em pacientes com AIDS e com risco de AIDS. POPOVIC et al., (1984)

estabeleceram o cultivo *in vitro* do HIV, de forma continuada, possibilitando a caracterização molecular e imunológica detalhada desse vírus.

O HIV, de acordo com as diferenças no genoma viral, é classificado nos tipos um (HIV-1) e dois (HIV-2). O HIV-1, o tipo mais prevalente no mundo, é encontrado no Brasil e objeto do presente estudo. Assim, faremos a sua referência apenas como HIV. O HIV-1 foi subsequenteiramente classificado em três grupos: M ("major"), O ("outlier") e N ("new"). O grupo M inclui 95% dos isolados mundiais e é composto por pelo menos oito subtipos (A, B, C, D, F, G, H e J) (SUBBARAO; SCHOCHETMAN, 1996). O HIV-2, por sua vez, é menos patogênico e é encontrado predominantemente no continente africano.

Os mecanismos pelos quais o HIV exerce o efeito citopático são complexos e ainda não totalmente elucidados (COHEN; FAUCI, 2001). Dentre os vários tipos de interação entre o HIV e as células do hospedeiro, podemos citar os seguintes:

- a. Morte celular mediada pelo sistema imunológico das células do hospedeiro.
- b. Toxicidade celular direta ou indireta proporcionada por produtos do genoma viral.
- c. Intensa replicação viral levando a um esgotamento das funções celulares.

Estudos *in vitro* levaram à observação de uma grande quantidade de proteínas virais e de moléculas de DNA do HIV não integrada nas células hospedeiras, antes da morte celular ser constatada (SOMASUNDARAN; ROBINSON,

1988). A formação de sincício devido à integração de proteínas do envelope na superfície das células CD4+ é um mecanismo citopático evidente do HIV em cultura, mas não parece ter importância significativa *in vivo*. Para a ocorrência da depleção das células CD4+, são da maior importância os mecanismos imunológicos de morte celular programada (apoptose) associados ao comprometimento da reposição dessas células. (SOMASUNDARAN et al., 2002).

A progressão da AIDS nos indivíduos portadores do HIV, em última análise, está diretamente relacionada à intensidade da replicação viral no sangue periférico e nos tecidos linfóides, associada à queda do número dos linfócitos T CD4+. Nesse sentido, a ativação imunológica exerce um papel central na cadeia dos eventos, com envolvimento, primariamente, de linfócitos T CD4+, mas também de macrófagos e de células dendríticas, facilitando as múltiplas etapas do ciclo evolutivo viral, bem como interferindo em fatores celulares direta ou indiretamente ligados ao HIV (RICHMAN, 2000). Algumas proteínas auxiliares, tais como as chamadas Tat e Rev, que encontram equivalentes em outros retrovírus, são essenciais para a replicação viral e interferem dramaticamente na expressão gênica bem como na patogénia do HIV (CULLEN; GREENE, 1990).

Uma vez que todas as infecções concomitantes ao HIV, em um mesmo indivíduo, sejam elas sistêmicas ou locais, acarretam diferentes níveis de ativação imunológica *in vivo*, é plausível considerar que as mesmas possam acelerar a progressão da AIDS por meio do aumento da capacidade de infecção das células dos indivíduos infectados e, em consequência, provocar um aumento na replicação viral (BENTWICH et al., 2000).

1.3. Características do HTLV-I e do HTLV-II

Os vírus linfotrópicos de células T humanas do tipo I (HTLV-I) e do tipo II (HTLV-II) foram os primeiros retrovírus humanos isolados e identificados. O isolamento do HTLV-I foi descrito pela primeira vez em 1980, nos Estados Unidos, a partir de um homem com linfoma cutâneo de células T (POIESZ et al., 1980) e em seguida, no Japão, de forma independente, por MIYOSHI et al. (1981), a partir de uma mulher com leucemia de células T do adulto (ATL). O HTLV-II foi isolado em 1982, a partir de um paciente com uma variante de células T da leucemia "hairy-cell" (KALYANARAMAN et al., 1982). HTLV-I e HTLV-II são de constituição altamente relacionada.

Um dos aspectos interessantes da patogenia do HTLV-I reside no fato de os linfócitos periféricos de pessoas infectadas pelo HTLV-I exibirem proliferação espontânea e indução da formação de sincício, quando inseridos em cultura de células, na ausência de outros fatores estimulantes de crescimento celular (WIKTOR et al., 1991). Entre jamaicanos saudáveis, a infecção pelo HTLV-I foi um forte fator de risco para a alta proliferação espontânea de linfócitos (HOSHINO et al., 1983; KRÄMER et al., 1989).

Em condições de cultura, tanto o HTLV-I como o HTLV-II são capazes de infectar não somente linfócitos T e B, como outros tipos celulares não linfóides. Esse aspecto sugere que os receptores celulares para esses vírus sejam largamente distribuídos. Entretanto, essas observações contrastam com achados *in vitro*, pelos

quais o HTLV-I apresenta um tropismo celular preferencial para linfócitos T CD4+ e o HTLV-II, para linfócitos T CD8+. Nesse caso, outros fatores estariam implicados na restrição das respectivas preferências de populações de linfócitos T (IJICHI et al., 1992). O receptor celular para o HTLV ainda não foi identificado e a sua mais específica evidência procede de experimentos com células somáticas híbridas, pelos quais o gene humano responsável pela sua formação está provavelmente localizado no cromossomo 17 (SOMMERFELT et al., 1988).

O HTLV-I está associado de forma bem definida à leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL/L) e à mielopatia associada ao HTLV-I ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). Outras manifestações de doença como uveíte (MOCHIZUKI et al., 1994), dermatite infecciosa (LA GRENADE et al., 1990), pneumonite (SUGIMOTO, et al., 1987), polimiosite (MORGAN et al., 1989), artrite (NISHIOKA et al., 1989; IJICHI et al., 1990), síndrome de Sjögren (MARIETTE et al., 1995) foram relacionadas ao HTLV-I. Estudos indicam uma prevalência significativamente maior de infecção por *Strongyloides stercoralis* nos portadores do HTLV-I, associada a uma resposta menor na produção de IgE (HAYASHI et al., 1997). Pode-se dizer que o desenvolvimento de doença associada ao HTLV-I em um indivíduo é um evento pouco usual. O risco de um portador se tornar doente durante a vida é de até 3% a 5%, o que ocorre em geral após um longo período de latência. A carga pró-viral e os títulos de anticorpos são aventados como potenciais marcadores preditivos de doença entre os portadores assintomáticos (MANNS; BLATTNER, 1991).

Embora o papel patogênico do HTLV-II não tenha sido definitivamente caracterizado, as evidências recentemente acumuladas apontam na direção de uma causa potencial de doença humana. Um número crescente de relatos de casos de pacientes com doença neurológica crônico-degenerativa semelhante à mielopatia associada ao HTLV-I têm sido publicados na literatura em portadores do HTLV-II (JACOBSON, S. et al., 1993; MURPHY et al., 1993; MURPHY et al., 1997). Outros autores descrevem a ocorrência de casos de mielopatia em portadores do HTLV-II, que se distinguem pela presença concomitante de ataxia como aspecto clínico proeminente (HJELLE et al., 1992; HARRINGTON JR. et al., 1993). Casos com polineuropatia de predomínio sensitivo (ZEHENDER et al., 1995) e com miopatia inflamatória (LEON-MONZON et al., 1997) também foram descritos.

Com relação à patogênese das principais doenças induzidas pelo HTLV-I, são considerados mecanismos diferenciados para a mielopatia associada ao HTLV-I (HAM/TSP) e para a leucemia e linfoma de células T do adulto (ATL/L).

O mecanismo aceito para o desenvolvimento da HAM/TSP envolve a desmielinização neuronal associada a uma resposta citotóxica exacerbada. Indivíduos infectados pelo HTLV-I, com doença neurológica, apresentam expansão clonal de linfócitos T CD8+, que podem mediar um possível mecanismo de citotoxicidade associado ao desenvolvimento da doença (JACOBSON et al., 1990). Tal ocorrência não é observada nos portadores assintomáticos do HTLV-I, embora haja evidências imunofenotípicas de ativação celular de células CD8+ nesses indivíduos (BIASUTTI et al., 2003). A característica imunológica marcante desses indivíduos é a proliferação espontânea de linfócitos periféricos *in vitro*. A carga pró-

viral do HTLV-I em linfócitos periféricos também é maior nos pacientes com HAM/TSP, quando comparada aos portadores assintomáticos do HTLV-I (KIRA et al., 1991).

A leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL/L) é uma doença neoplásica derivada da transformação celular e da expansão monoclonal de linfócitos T, a partir da infecção pelo HTLV-I. Embora o HTLV-I não possua oncogenes em seu genoma nem ative proto-oncogenes celulares, o efeito cooperativo entre proteínas do HTLV-I e certas mutações adquiridas têm sido apontados como o principal mecanismo de gênese da ATL/L (HOLLSBERG; HAFLER, 1993).

1.4. Associação do HIV com o HTLV-I ou com o HTLV-II

Embora os três vírus sejam linfotrópicos, em última análise o HIV se apresenta com altas taxas de replicação e proporciona a morte celular em todos os estágios da infecção, enquanto o HTLV-I e o HTLV-II podem causar a imortalização e eventualmente a transformação celular. Do ponto de vista de sua ocorrência, essas infecções apresentam as mesmas formas de transmissão, resultando em fatores comuns de risco e em sobreposição de populações expostas (BESSINGER et al., 1997; ARAUJO et al., 2002).

Na história natural da infecção pelo HIV em um indivíduo, este se mantém em replicação num estado de equilíbrio com o organismo hospedeiro por um longo período de tempo. A ruptura desse equilíbrio está associada a um incremento da

replicação viral e à morte de células T e clinicamente resulta no desenvolvimento da AIDS como doença definida. O efeito do HTLV-I e do HTLV-II sobre o sistema imunológico e como um dos fatores que interferem na evolução da doença associada ao HIV envolve um grande interesse e ainda é motivo de controvérsia (CLEGHORN; BLATTNER, 1992).

1.4.1. Racional virológico da co-infecção entre o HIV e o HTLV-I/II

O efeito do HTLV-I e do HTLV-II em co-infecção com o HIV é multifatorial na patogênese da infecção causada por este último. A base racional para a realização de estudos epidemiológicos de base populacional em indivíduos com co-infecção reside no fato de os estudos de laboratório, utilizando técnicas de abordagem molecular e bioquímica, sugerirem que o HTLV-I e o HTLV-II possam aumentar a replicação e a expressão do HIV. Vários estudos revelaram uma intrigante relação entre esses retrovírus humanos e também com alguns genes celulares, que normalmente controlam a proliferação de linfócitos T.

1.4.1.1. Ativação da proliferação de linfócitos T e transformação celular

Tanto o HTLV-I como o HTLV-II, seja por meio de partículas virais, seja pelo sobrenadante de cultivos, são mitogênicos para células T periféricas. Por meio desse mecanismo de maior proliferação, as células infectadas pelo HIV exibem incremento na produção de partículas do mesmo (ZACK et al., 1988). O sinal para a iniciação da transcrição dos retrovírus a partir da molécula do DNA pró-viral integrada à célula hospedeira é originado na região do genoma viral identificada como LTR ("long

terminal repeat"). SODROSKI et al. (1984) estudaram a atividade de plasmídeos que continham as seqüências de LTR do HTLV-I e do HTLV-II em diversos modelos celulares. Observaram que essas regiões atuam como elementos transcrpcionais e podem estimular, por transativação, a expressão de seqüências gênicas não somente virais como também dos genes que controlam a proliferação celular. A especificidade de indução da proliferação de células T CD4+ *in vitro* pelo HTLV-I e pelo HTLV-II é resultante da capacidade de transativação transcricional restrita e diferenciada das subpopulações de células T. Assim, a expressão de proteínas pelo HTLV-I e pelo HTLV-II proporciona uma explicação natural da capacidade potencial desses vírus em transformar células.

No que tange à capacidade de transformação celular em outros retrovírus oncogênicos, esta se fundamenta em modelos, tanto pela transdução de oncogenes como pela inserção cromossômica do pró-vírus em local constante, adjacente a um proto-oncogene celular, que seria ativado após a infecção. Nesse sentido o HTLV-I não se encaixa em nenhum desses modelos. A transformação celular, nesse caso, é causada por produtos genômicos capazes de transativar, em retroalimentação positiva, a própria seqüência LTR viral, além de outras unidades transcrpcionais (WEISS, 1984).

A transformação celular proporcionada pelo HTLV-I foi observada tanto *in vitro* como *in vivo*. A proliferação de linfócitos T induzida por antígenos durante a resposta imune é normalmente transitória e controlada pela ativação de genes celulares, que incluem aqueles que codificam a interleucina 2 (IL-2) e seu receptor específico de membrana (IL2-R). Em contraste, a infecção de células T CD4+

humanas pelo HTLV-I está associada a um estado de expressão persistente e em alto nível desses receptores IL-2R de superfície, particularmente na sua cadeia α , identificada pelo marcador celular CD25 (CROSS et al., 1987). Nesse sentido, o HTLV-I codifica uma proteína reguladora de 40 kDa, chamada de p40-Tax, que se por um lado ativa as suas seqüências LTR e conseqüentemente a expressão viral, por outro lado tem a capacidade de proporcionar uma ação transativadora de genes celulares, incluindo IL-2 e IL-2R e portanto uma proliferação sustentada de células T (GREENE et al., 1989).

A disfunção da expressão gênica celular do IL-2R encontrada nas leucemias associadas ao HTLV-I envolve a ativação pela proteína Tax de uma ou mais proteínas celulares que normalmente são induzidas por mitógenos e que contribuem diretamente para a ativação desse receptor gênico (BALLARD et al., 1988). Após a infecção de células T pelo HTLV-I, ocorre uma fase inicial, na qual a proliferação celular é dependente da IL-2, seguida de uma fase posterior, em que se observa o crescimento celular independentemente do estímulo dessa citocina. Esse mecanismo de transformação dos linfócitos T periféricos do estado de quiescência para o estado proliferativo sustentado parece estar associado, ao menos em parte, com ativação de proteínas constitucionais dos linfócitos como as Jak-quinases e STAT, acarretando desregulação no controle do ciclo celular (MIGONE et al., 1995).

Enquanto o HIV e o HTLV-I apresentam um tropismo predominante por linfócitos T CD4+, o HTLV-II em contraste tem um tropismo predominante por células T CD8+, características que podem proporcionar uma base patogênica diferencial para as respectivas co-infecções com o HIV.

1.4.1.2. Indução direta da expressão e replicação do HIV

Linfócitos T periféricos, previamente infectados pelo HTLV-I, podem ser eficientemente infectados *a posteriori* pelo HIV e as células duplamente infectadas são capazes de permitir a replicação dos dois vírus nelas contidos. Verifica-se ainda que não só não há interferência entre esses vírus, como a infecção prévia pelo HTLV-I facilita a expressão do HIV. Em um dos estudos pioneiros sobre o efeito da coexistência desses retrovírus, DE ROSSI et al. (1986) demonstraram, pela observação em experimentos de co-cultivo, a detecção mais precoce e em concentrações mais elevadas de antígenos do HIV.

A maioria dos mecanismos apontados como responsáveis pelo fato de o HTLV-I e o HTLV-II causarem a aceleração da evolução da infecção pelo HIV envolve um aumento da replicação viral do mesmo. Estudos *in vitro* indicam que proteínas transativadoras do HTLV-I e HTLV-II proporcionam ativação de linfócitos T e, assim, podem também induzir a replicação do HIV nas células infectadas. Nesse sentido, a expressão gênica e a replicação do HIV são reguladas pela região LTR por meio dos mesmos sinais mitógenos que induzem à ativação de células T.

As proteínas regulatórias produzidas pelo HTLV-I/II, chamadas Tax e Rex, controlam não somente a expressão viral, mas também interferem nas funções celulares em diferentes níveis, estimulando a transcrição e a tradução de outros genes celulares. Tax e Rex são codificadas pela mesma região X3' do genoma viral. A proteína Tax estimula a expressão viral, por meio da transativação da transcrição do genoma viral. A proteína Rex se constitui um fator de regulação pós-

transcricional da expressão viral. Nesse sentido, a intensidade da replicação viral é dependente do delicado equilíbrio dos efeitos respectivamente positivos e negativos das proteínas Tax e Rex sobre a estimulação genômica viral e celular (FRANCHINI, 1995).

Foi identificada uma região da LTR do HIV, composta por duas seqüências de 10 pares de bases que compartilham homologia com o fator de transcrição NF- κ B de células eucarióticas (BÖHNLEIN et al., 1989). A ativação sinérgica da LTR do HIV foi observada pela combinação dos efeitos da proteína Tax do HTLV-I com a proteína Tat-III derivada do HIV (SIEKEVITZ et al., 1987). Da mesma maneira, embora em menor intensidade, DE ROSSI et al. (1991) demonstraram a ativação recíproca do HTLV-I pelo HIV.

1.4.1.3. Aumento da patogenicidade do HIV

Existe uma sugestiva evidência do papel de pseudotipos virais na evolução da infecção pelo retrovírus. Nesse sentido, estudos *in vitro* sugerem que o HTLV-I ou o HTLV-II podem aumentar a patogenicidade do HIV, por meio da diversificação do espectro do seu tropismo celular para outras células do sistema imunológico, facilitando portanto, a sua difusão no hospedeiro infectado (LUSSO et al., 1990). Ao lado disso, os mesmos autores sugerem que a formação de pseudotipos, caracterizados como partículas virais fenotipicamente compostas pelo HTLV-I/II e pelo HIV, poderia ser um importante co-fator para a patogenia do HIV em sítios como o sistema nervoso central. Na mesma linha, LANDAU et al. (1991) demonstraram que o HIV pode ser prontamente pseudotipado pela glicoproteína do

envelope do HTLV-I, resultando em expansão do tropismo celular e do espectro de células hospedeiras.

MORIUCHI et al. (1998) observaram que fatores solúveis produzidos por células infectadas pelo HTLV-I são capazes de suprimir a infecção de células adjacentes por cepas macrófago-trópicas do HIV, enquanto esses mesmos fatores aumentam a replicação de cepas linfócito-trópicas e que essa dicotomia é dependente da interação desses fatores com a atividade das quimiocinas CC (RANTES, MIP-1 α e MIP-1 β). Esse efeito é mediado pelo menos em parte pelo aumento da fusogenicidade das células T CD4+ com o envelope do HIV. Nesse sentido, o HTLV-I poderia favorecer a transição do fenótipo macrófago-trópico para o fenótipo linfócito-trópico, fato que é em geral indicativo de progressão para um estágio mais avançado da doença causada pelo HIV.

1.4.2. Estudos clínico-epidemiológicos da co-infecção entre o HIV e o HTLV-I/II

Alguns estudos clínico-epidemiológicos apontam na direção de que exista efeito da concomitância das infecções pelo HIV e HTLV-I ou HTLV-II sobre a evolução da progressão da AIDS (PAGE et al., 1990; GOTUZZO et al., 1992; BRITES et al., 2001). Por outro lado, há estudos clínicos que não evidenciaram modificação na evolução das doenças por influência da co-infecção do HIV com o HTLV-I ou com o HTLV-II (CHAVANCE et al., 1995; HARRISON et al., 1997; ZEHENDER et al., 2002).

Outros autores também consideram que pacientes portadores do HIV em co-infecção com o HTLV-I tendem a apresentar um maior número de linfócitos CD4+ periféricos, mas que essas células, pelo menos em parte, seriam disfuncionais. Sugerem que esses indivíduos evidenciam condições definidoras de AIDS com maior número de linfócitos CD4+ e que, portanto, nesses casos, os parâmetros para a indicação da terapêutica anti-retroviral devam ser analisados com cautela (SCHECHTER et al., 1994; SOBESKY, et al., 2002). SCHECHTER et al. (1997), estudando portadores do HIV de uma coorte no Rio de Janeiro, após o ajuste para os níveis de quantificação sérica do RNA do HIV, indicaram que indivíduos co-infectados com o HTLV-I apresentaram um número 78% maior de linfócitos CD4+. Na mesma linha, SCAPELLATO et al. (2003) observaram que, por ocasião da doença definidora de AIDS, o grupo de pacientes co-infectados com o HTLV-I apresentou uma média de linfócitos CD4+ significativamente mais alta embora não tenha exibido diferença na carga viral do HIV.

As evidências de possível interação patogênica entre o HTLV-I ou o HTLV-II e o HIV serão analisadas de forma mais detalhada no capítulo referente à discussão dos resultados do presente estudo.

1.5. Sobrevida de portadores do HIV

A partir do momento que um indivíduo adquire o HIV, um conjunto de fatores biológicos e não biológicos interage na história natural dessa infecção, influenciando direta ou indiretamente a probabilidade de ocorrência dos desfechos

tanto de progressão para a doença como para o óbito, associados à imunodepressão causada pelo HIV. Assim, enquanto uns fatores contribuem no sentido de acelerar a evolução, outros apresentam a capacidade de poder retardar a observância desses eventos indesejados. Nesse ponto, cabe ressaltar a diferença entre os marcadores de progressão da doença e os fatores prognósticos ou co-fatores. Enquanto os marcadores, que variam ao longo do tempo, são identificados como consequência da evolução da doença, os fatores prognósticos podem modificar o curso da história natural da infecção, como agentes causais dessa modificação.

O conhecimento dos marcadores da evolução e dos fatores que interferem na história natural da infecção pelo HIV foi decorrente, em última análise, dos avanços no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos do HIV e trouxe como consequência uma melhora na qualidade de vida e um acentuado aumento da sobrevida dos seus portadores. Embora a mortalidade por AIDS venha decrescendo nos últimos anos, o seu impacto ainda é preocupante, uma vez que acomete em grande parte jovens no período mais produtivo de sua vida.

1.5.1. Sobrevida e marcadores de progressão

Com relação à consideração dos marcadores de progressão na avaliação evolutiva da infecção pelo HIV, podemos destacar o marcador de classificação clínica, pelo critério de definição de caso de AIDS proposto pelos *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION* (1992), usualmente utilizado nos trabalhos científicos internacionais, bem como o marcador imunológico de número de células

T CD4+ periféricas, e o marcador virológico da quantificação plasmática do RNA do HIV (carga viral).

CHANG et al. (1993), estudando uma coorte de portadores do HIV em Nova York, observaram um risco relativo para a ocorrência do óbito de 1,90 para aqueles com diagnóstico prévio de pneumonia por *Pneumocystis carinii* e de 1,49 para aqueles com antecedentes de outras doenças definidoras de AIDS. MELLORS et al. (1997) publicaram um estudo considerado um marco fundamental para o embasamento da decisão do momento adequado para o início do tratamento anti-retroviral nos indivíduos portadores do HIV. Demonstraram uma forte associação entre a carga viral plasmática do HIV e o desenvolvimento de doença definidora de AIDS, relação esta, de impacto superior ao do número de células CD4+. Assim, o estudo fornece a evidência de que a viremia tem um papel central na patogenia do HIV. Por esse trabalho, o melhor modelo prognóstico foi construído em um algoritmo que incorporou os dois marcadores e por meio do qual, por exemplo, um indivíduo portador assintomático do HIV, com carga viral acima de 30.000 cópias/mm³ e com linfócitos CD4+ em número menor ou igual a 200 células/mm³, evidenciou a estimativa de 85,5% de probabilidade de desenvolver uma doença definidora de AIDS em um período de até três anos. MILLER et al. (1999), em um estudo prospectivo multicêntrico na Europa, observaram que o nadir do número de linfócitos T CD4+, em valor inferior a 200 células/mm³, está associado a um maior risco de progressão da doença.

1.5.2. Sobrevida e fatores prognósticos

A característica desses fatores prognósticos é deveras diversa. Alguns são fixos, estão presentes no momento da infecção pelo HIV e, na maioria das situações, difíceis de serem modificados. Incluem fatores sócio-demográficos e históricos, como a forma de aquisição do HIV, fatores de natureza genético-constitucional tanto do hospedeiro como do próprio vírus, além de outras infecções concomitantes no momento da infecção pelo HIV. Outros fatores, de natureza variável após a infecção, são passíveis de intervenção, na prevenção da sua ocorrência ou na modificação do seu efeito. Incluem aqueles relacionados às condições e hábitos de vida, à prática sexual, ao uso de drogas endovenosas, à ocorrência de novas infecções, além da profilaxia de infecções oportunistas e da terapêutica anti-retroviral.

Com relação a atributos sócio-demográficos como a questão de gênero, LOWNDES et al. (2000) observaram uma tendência a aumento da mortalidade proporcional por AIDS entre as mulheres no Brasil e que esse fato poderia ser apenas o reflexo da constatação de que as mulheres estejam sendo progressivamente mais afetadas pela epidemia. Em estudo na região de Sorocaba-SP, DOS ANJOS (2000) revelou uma sobrevida significativamente menor de pacientes do sexo masculino e com idade de 40 anos ou mais, a partir do diagnóstico da doença.

As evidências históricas mais consistentes de aumento da sobrevida dos pacientes com AIDS estão relacionadas primeiramente ao diagnóstico precoce e ao

adequado tratamento das neoplasias e infecções oportunistas, bem como à introdução rotineira de esquemas de profilaxia primária e secundária dessas infecções oportunistas. JACOBSON, L.P. et al. (1993) observaram um significativo e consistente aumento na sobrevivência de indivíduos homossexuais masculinos com AIDS, após o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis carinii* entre os períodos de 1984 – 1985 e 1990 – 1991.

Posteriormente, o desenvolvimento e o uso dos medicamentos anti-retrovirais vêm sendo amplamente estudados pela comunidade científica, tornando-se assunto de alta complexidade e de grande interesse, com implicações diretas na sobrevivência dos pacientes tratados. A partir de 1996, os chamados esquemas de tratamento anti-retroviral altamente ativos (HAART) tornaram-se progressivamente disponíveis e modificaram, de forma substancial, o panorama da epidemia da AIDS (SEPKOWITZ, 2001). Ressalte-se aqui o Brasil, pelo esforço continuado dos sucessivos governos que tornaram possível a disponibilização universal desses medicamentos, fato que distinguiu o nosso país como modelo no contexto mundial. Houve um declínio na incidência da maioria das infecções oportunistas, particularmente pelo uso de esquemas combinados com três medicamentos (MOORE; CHAISSON, 1999).

A ocorrência concomitante de outras infecções crônicas está implicada na patogênese e eventualmente na progressão da infecção pelo HIV por meio de mecanismos de ativação imunológica e aumento da replicação viral. Nesse sentido, outros agentes infecciosos como o citomegalovírus, o vírus da hepatite C, além de espécies de micoplasma e de micobactérias são aventados como possíveis co-

fatores para a evolução da infecção pelo HIV/AIDS (LEVY, 1998; BENTWICH et al., 2000).

Do ponto de vista genético, os indivíduos homozigotos para a mutação de co-receptor CCR5 Δ 32 são protegidos contra a infecção pelo HIV, enquanto os heterozigotos para essa mesma mutação apresentam menor quantificação plasmática do RNA do HIV e, em consequência, uma menor progressão para a AIDS. Quando comparados com indivíduos sem essa deleção, estudos de modelagem matemática indicam que, ao longo dos anos, o HIV pode exercer uma pressão seletiva para a mutação CCR5 Δ 32, aumentando a frequência desse alelo (SULLIVAN et al., 2001).

1.6. Contexto local e justificativa

Com relação aos fatos históricos da epidemia da AIDS no contexto do local de realização do estudo para um melhor entendimento dos fatores relacionados à sobrevida dos pacientes, devem ser destacados os seguintes períodos:

- Até 1990 – período inicial da epidemia, no qual os conhecimentos acerca da infecção pelo HIV eram poucos, a estrutura e a organização dos serviços de atendimento eram incipientes e o uso dos medicamentos anti-retrovirais não havia sido iniciado.

- De 1991 a 1993 – período que se caracterizou pelo início da distribuição do AZT e pela inauguração e organização do Centro de Referência em AIDS do município de Santos.

- De 1994 a 1995 – período em que houve um desenvolvimento do período anterior, com o uso de esquemas duplos de inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa como terapêutica anti-retroviral e de esquemas profiláticos para infecções oportunistas, bem como a utilização da determinação quantitativa de linfócitos CD4+ periféricos como marcador da evolução do comprometimento imunológico.

- De 1996 a 1998 – período em que se iniciou e se consolidou o uso dos esquemas anti-retrovirais altamente ativos, em combinação tripla, contendo medicamentos inibidores da protease ou inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa. Aqui também se inicia a realização da quantificação plasmática do HIV-RNA como marcador de evolução e resposta terapêutica.

Em estudo anterior, desenvolvido entre os portadores do HIV atendidos no Centro de Referência em AIDS de Santos-SP, pudemos determinar a prevalência das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II, bem como a sua associação com as variáveis sócio-demográficas, com práticas de risco para a transmissão, e com as variáveis clínicas e laboratoriais (ETZEL et al., 2001). Observamos ser essas co-infecções de prevalência significativa no grupo de pacientes analisados (6,0% para o HTLV-I e 7,4% para o HTLV-II), o que poderia determinar uma modificação na evolução da história natural da infecção pelo HIV nesses pacientes co-infectados.

A literatura recente tem registrado vários estudos de sobrevida em portadores do HIV com os mesmos desfechos, porém, analisando diferentes variáveis explicativas de interesse. Acreditamos que estudos com essa perspectiva, que são pouco freqüentes em nosso meio, possam ser importantes no sentido de contribuir para um melhor entendimento dessa questão.

Deve-se destacar que, embora a co-infecção possa determinar uma progressão desfavorável na história natural da infecção pelo HIV, os estudos clínicos já realizados são contraditórios e apresentam importantes limitações para uma avaliação mais conclusiva. Embora a melhor forma de elucidar o efeito da co-infecção pelo HTLV-I e pelo HTLV-II seja por meio do acompanhamento dos indivíduos a partir do conhecimento das datas de soroconversão (coorte de casos incidentes), essa é uma situação que na prática não é possível ser verificada. A maioria das publicações mostra um desenho de estudos transversais com um número reduzido de indivíduos co-infectados e possibilidade restrita de controle de potenciais fatores de confusão. Nesse sentido, o presente estudo procurou, em delineamento de caráter longitudinal, possibilitar uma melhor avaliação do efeito das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II na sobrevida da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida na população em seguimento em um centro assistencial de referência para pessoas vivendo com o HIV/AIDS. Além do efeito das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II, o presente estudo pretende contribuir para um melhor entendimento da evolução clínica e sobrevida nessa população de portadores do HIV acompanhados em Santos.

2. OBJETIVOS

Analisar as infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II, como fatores prognósticos para a sobrevivência à AIDS em uma coorte de portadores do HIV acompanhados em Santos-SP, no período de 1997 a 2002.

Estudar os possíveis modelos explicativos para a mortalidade em decorrência da AIDS na população estudada, considerando a análise de variáveis sócio-demográficas, de variáveis comportamentais de exposição aos vírus de transmissão sexual e sanguínea, e de variáveis clínicas.

Avaliar a incidência das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II, na população estudada, no período de 1997 a 2002.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Caracterização da população estudada

O presente estudo foi realizado com base em uma coorte prevalente de 499 portadores do HIV, atendidos no Centro de Referência em AIDS da Prefeitura Municipal de Santos. Este é caracterizado como um serviço especializado na assistência aos portadores do HIV em nível ambulatorial e na modalidade de hospital-dia. Atende somente a população adulta e em todas as fases evolutivas da infecção pelo HIV. Trata-se do único serviço público com essas características no município de Santos, centralizando a demanda de toda a rede pública local, bem como parte da demanda dos municípios vizinhos.

O município de Santos tem 417.83 habitantes e faz parte da Baixada Santista, composta por nove municípios (Santos, São Vicente, Guarujá, Cubatão, Praia Grande, Mongaguá, Itanhaém, Peruíbe e Bertioga), totalizando cerca de 1.300.000 habitantes, um dos três maiores conglomerados urbanos do Estado de São Paulo (FUNDAÇÃO IBGE, 2000). Sede do maior porto da América Latina, Santos

recebeu 4.002 navios em 2002 e em média 2.000 caminhões por dia (CODESP, 2004). Considerando que um navio possui em média 25 tripulantes e um caminhão dois ocupantes, tal fato configura a permanente circulação de uma quantidade significativa de pessoas procedentes de várias partes do Brasil e do mundo (LACERDA et al., 1997). Além disso, como município de vocação turística, Santos tem a sua população triplicada nas temporadas de verão.

A população do presente estudo foi selecionada de forma aleatória entre fevereiro de 1997 e janeiro de 1998 e incluída em um estudo transversal realizado anteriormente para se avaliar as prevalências e os fatores de risco associados às infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II (ETZEL et al., 2001). Considerou-se, para fins de cálculo da amostra, uma população total de portadores do HIV em atendimento no Centro de Referência em AIDS de Santos, estimada em 1.500 indivíduos. A prevalência estimada da infecção por HTLV-I/II foi de 12,5%. Dessa forma, para um erro máximo de 2,5% na previsão da prevalência e com um intervalo de confiança de 95%, a amostra para o estudo foi calculada em 465 indivíduos. Os candidatos foram selecionados na recepção ou na pré-consulta de enfermagem, oferecida aos pacientes já matriculados. Ao procurar o serviço para algum tipo de atendimento, os pacientes eram convidados a participar da pesquisa. Pacientes que não concordaram ou que não apresentavam condições clínicas de responder ao questionário foram excluídos do estudo.

Ressalte-se que se trata de uma população de demanda espontânea, não vinculada a ensaios clínicos e de um serviço ambulatorial não universitário, observando-se, portanto, uma situação mais próxima dos padrões encontrados em

serviços não acadêmicos de assistência especializada aos portadores do HIV (SAE) nos moldes concebidos pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 1998).

3.2. Delineamento do estudo

3.2.1. Estudo de sobrevida

A pesquisa foi desenvolvida como um estudo de coorte retrospectiva, visando a avaliar o tempo de sobrevida dos portadores do HIV na população estudada, e sua associação com marcadores de progressão e fatores prognósticos selecionados.

O ponto de partida para a mensuração do tempo de permanência de cada paciente na coorte foi o momento da sua inclusão no estudo transversal anteriormente descrito. Como usualmente ocorre no acompanhamento de pacientes com HIV/AIDS, também nos indivíduos da presente população estudada não se dispõem de informações sobre o momento da aquisição do HIV, o que os torna diferentes entre si com relação ao momento da história natural da infecção pelo HIV em que se encontravam por ocasião da entrada no estudo. Assim, como forma de uniformizar a coorte no aspecto de evolução temporal, e com as informações disponíveis, os pacientes foram estratificados pelo momento do conhecimento do diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV, pelo estágio evolutivo da AIDS no início do estudo, de acordo com os critérios estabelecidos em 1993 pelos *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION* (1992), e pelo menor número absoluto de

linfócitos CD4+ periféricos observado até o momento da inclusão no estudo transversal.

Quanto à estratificação pelo número de linfócitos CD4+ periféricos no momento da inclusão dos pacientes no estudo transversal, foram utilizadas as seguintes faixas de valor:

- Inferior a 200 células/mm³ – faixa em que é maior a probabilidade do desenvolvimento de infecções ou neoplasias oportunistas e que estaria associada a um maior tempo de aquisição do HIV.

- Igual ou superior a 200 células/mm³ – ao contrário, faixa com indivíduos cujo sistema imunológico se encontra menos comprometido pelo HIV e que se espera ser, no conjunto, de aquisição mais recente da infecção.

Para o desenvolvimento do estudo de sobrevida, os pacientes foram considerados pelo conceito de censura ou falha ao longo do seguimento. Assim, como critério para a definição de falha do seguimento, estão aqueles pacientes que apresentaram o desfecho de óbito e quando a AIDS foi indicada como a causa básica desse óbito. Por outro lado, como critério de definição de censura do seguimento, foram incluídos os pacientes com desfecho de óbito, cuja causa básica não foi considerada como tendo sido a AIDS. Da mesma forma, foram censurados os pacientes que abandonaram o seguimento do estudo. Nesse caso, como é usual em estudos de sobrevida, a data da censura foi determinada pelo último registro de consulta, antes da data-limite do fim do estudo. Por fim, foram censurados os

pacientes que se mantiveram em acompanhamento ao final do estudo, casos em que a censura foi realizada na data de 31 de outubro de **AIDS**, v. 14, p. 1269-73, 2000.2002. Assim, o tempo de sobrevivência foi contado pela diferença, em meses, da data do óbito por AIDS ou das datas de censura por qualquer dos motivos descritos e a data de inclusão no estudo transversal.

3.2.2. Avaliação da incidência

Para os pacientes sobreviventes, pela da análise de nova amostra de sangue coletada após a data estipulada para o término do seguimento, foi avaliada a incidência de infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II, entre o grupo dos pacientes respectivamente soronegativos para essas infecções, no momento da inclusão desses pacientes no estudo transversal realizado inicialmente. Foi avaliada, de forma descritiva, a associação entre a ocorrência dessas infecções e variáveis sócio-demográficas e de práticas de risco. Uma vez que o efeito das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II foi considerado desde a inclusão dos indivíduos no estudo transversal, para fins da avaliação da sobrevida, os casos incidentes no período do estudo foram retirados da análise estatística.

3.3. Variáveis estudadas

Para a análise de sobrevida, o evento de interesse (desfecho) considerado foi a ocorrência de óbito, tendo a AIDS como causa básica. Nesse sentido a variável dependente foi, portanto, o tempo para a ocorrência do óbito pela AIDS.

Para estimar o efeito das variáveis independentes, o estudo assume o modelo dos riscos proporcionais para a escala de tempo com base na seleção da população analisada no estudo de prevalência. Por esse modelo, em um tempo específico, a taxa de incidência em uma população exposta a uma variável é proporcional à taxa de incidência na população não exposta. Dentre as variáveis independentes selecionadas podemos identificar que enquanto algumas delas apresentam características de fatores prognósticos ou co-fatores, outras são marcadores da evolução ou progressão da doença. Uma importante distinção entre essas variáveis, é que os marcadores estão relacionados ao tempo da infecção pelo HIV, sendo que para os co-fatores, essa relação não é bem definida.

As infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II observadas no momento da inclusão no estudo transversal foram consideradas como as variáveis independentes primárias do estudo, por se constituírem como as variáveis explicativas de maior interesse. Como pressuposto para a avaliação do efeito da exposição dessas variáveis sobre os desfechos estipulados, foi considerado que as infecções pelo HTLV-I ou pelo HTLV-II ocorreram simultaneamente ou anteriormente à infecção pelo HIV.

Outras variáveis independentes foram utilizadas para a construção de modelos explicativos para o desfecho apresentado. Foram também incluídas variáveis consideradas como possíveis fatores de confusão ou modificadoras do efeito. Assim, estas foram agrupadas da seguinte forma:

a) Variáveis sócio-demográficas:

- sexo
- idade quando da inclusão no estudo transversal
- escolaridade quando da inclusão no estudo transversal
- rendimento quando da inclusão no estudo transversal
- raça

b) Variáveis relacionadas à exposição ao HIV:

- ano do calendário do diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV
- aquisição do HIV por prática sexual de risco
- aquisição do HIV por uso de drogas endovenosas

c) Variáveis clínicas:

- estágio clínico da infecção pelo HIV no momento do início do seguimento
- menor número de linfócitos CD4+ periféricos até a inclusão no estudo transversal
- maior valor de carga viral plasmática do HIV durante o seguimento
- tempo proporcional de uso da terapêutica anti-retroviral altamente ativa
- infecção pelo HHV-8 no momento da inclusão no estudo transversal
- infecção pelo HBV no momento da inclusão no estudo transversal
- infecção pelo HCV no momento da inclusão no estudo transversal
- infecção pelo *Treponema pallidum* no momento da inclusão no estudo transversal

A carga viral só foi considerada se os prontuários houvessem registrado pelo menos dois exames realizados. Ressalte-se que no período inicial do estudo, a

avaliação da carga viral não era um procedimento rotineiro e de disponibilização oficial.

Os esquemas da terapia anti-retroviral altamente ativa foram definidos como aqueles com pelo menos um medicamento inibidor da protease ou inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa, em combinação com no mínimo dois medicamentos inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa. A indicação da terapêutica foi considerada como tendo sido orientada pelos consensos vigentes preconizados pelo Ministério da Saúde. Não foi considerada a distinção entre as diferentes combinações possíveis de medicamentos.

3.4. Desenvolvimento do trabalho

O trabalho foi desenvolvido após a aprovação do respectivo projeto de pesquisa junto à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq). Da mesma forma, o estudo obteve a aprovação prévia da Coordenação Municipal de DST, AIDS e hepatites da Prefeitura Municipal de Santos.

3.4.1. Atividades de coleta das informações

As atividades de coleta das informações do estudo se desenvolveram após 31 de outubro de 2002, data estipulada como data final do estudo e limite para o seguimento dos pacientes e a partir da qual se iniciou a coleta dos dados. Em

primeiro lugar, foi realizado um levantamento nos registros do Centro de Referência em AIDS de Santos para se avaliar, entre os pacientes da coorte em estudo, aqueles que haviam evoluído para o óbito no período, aqueles que se mantinham em acompanhamento no serviço, além dos que haviam abandonado o seguimento no serviço, dos quais não se tinha informação recente. O abandono do acompanhamento no serviço foi considerado pelo não comparecimento ao Centro de Referência em AIDS de Santos por um período maior que seis meses.

Os prontuários dos pacientes da coorte foram identificados para posterior análise detalhada de informações do seguimento e da eventual circunstância do óbito. Os pacientes que se mantiveram em acompanhamento no serviço foram convidados a participar do estudo por ocasião do comparecimento para as consultas de rotina.

Aos candidatos foi fornecida uma explicação detalhada do novo objeto da pesquisa, em continuidade ao estudo de prevalência anteriormente realizado, com suas implicações e ressaltando-se o caráter voluntário da participação, bem como a manutenção do caráter confidencial das informações. A concordância na participação, que havia sido registrada pela assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido quando do estudo transversal inicial, foi confirmada através de um novo instrumento de consentimento, o qual foi previamente aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) (anexo A). Dos pacientes em acompanhamento regular no serviço e que

concordaram em participar do estudo foram coletadas novas amostras de sangue para análises sorológicas.

A base das informações foi retirada do banco de dados original, utilizado para o estudo de prevalência e fatores de risco das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II, realizado em 1999, tendo a mesma população como objeto do estudo atual. Dessa forma, foram obtidos os registros de informações sobre os seguintes dados: data das sorologias anti-HIV e da inclusão no estudo transversal; características sócio-demográficas; práticas de risco para a exposição ao HIV e a outras infecções de transmissão sexual ou sangüínea; dados prévios da história clínica; resultado das sorologias anti-HTLV-I, anti-HTLV-II, anti-HBc, anti-HCV, anti-HHV-8 e anti-Treponema.

Os dados complementares foram obtidos pelo preenchimento de um novo questionário por meio de consultas aos prontuários de acompanhamento do CRAIDS e de outros serviços, bem como de informações coletadas diretamente dos pacientes e, quando necessário, dos respectivos profissionais responsáveis pelos tratamentos (anexo B). Nessa etapa foram obtidos esclarecimentos sobre os seguintes aspectos: data das últimas consultas ou do óbito; evolução clínica da infecção pelo HIV, como a data eventual da confirmação da AIDS, as doenças oportunistas intercorrentes, os resultados da contagem de linfócitos CD4+ e da quantificação do RNA plasmático do HIV. As informações sobre o tratamento anti-retroviral foram obtidas por meio dos registros das prescrições médicas nos prontuários e das fichas de retirada dos medicamentos na farmácia do CRAIDS. Nesse sentido, os dados foram considerados de acordo com a intenção do

tratamento. A adesão ao tratamento e a forma pela qual os pacientes fizeram uso das medicações prescritas, embora relevantes, não foram objeto do presente estudo.

As informações foram coletadas somente pelo investigador do estudo além de uma enfermeira experiente que trabalha no CRAIDS e que participou do estudo inicial. Após discussão sobre o significado de cada questão e sobre a padronização da coleta dos dados, reuniões periódicas foram realizadas para a comparação dos dados coletados e os esclarecimentos a eventuais dúvidas.

3.4.2. Atividades de busca de abandonos e óbitos

Como forma de reduzir a taxa de perdas e conseqüentemente aumentar a base de pacientes-tempo para a análise dos dados, foram envidados esforços para a localização de pacientes que haviam abandonado o acompanhamento no CRAIDS. Aos pacientes em abandono e com base nas informações constantes dos prontuários, foi feita uma busca ativa como tentativa de contato e localização por meio de telefonemas, cartas, visitas domiciliares, além de informação de vizinhos e conhecidos.

Uma vez que é comum a mudança de local de tratamento, foi realizada uma busca sistemática nos principais serviços ambulatoriais de acompanhamento de portadores do HIV nos municípios da Baixada Santista e de São Paulo. Assim, foram pesquisados os serviços ambulatoriais especializados de São Vicente, Guarujá, Praia Grande, Cubatão e, em São Paulo, foram visitados o Centro de Referência e

Treinamento em AIDS da Secretaria de Estado da Saúde, o Instituto de Infectologia Emílio Ribas da Secretaria de Estado da Saúde e a Casa da AIDS da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Nesses serviços, quando da localização de pacientes da coorte, também foram coletadas informações dos prontuários.

A busca e o esclarecimento das ocorrências de óbito e das respectivas causas básicas foram estabelecidos por meio de diversos procedimentos. Além das informações contidas nos prontuários consultados, foi feita uma verificação nos serviços de vigilância epidemiológica da Secretaria de Saúde do Município de Santos e da Delegacia Regional de Saúde (DIR-XIX) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Da mesma forma foram consultados os dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), cujas atividades foram regulamentadas para o município de Santos somente a partir do ano 2000. Por fim, foi realizada uma busca no banco de informações de óbitos do PRO-AIM da Secretaria de Saúde do Município de São Paulo. As causas básicas dos óbitos foram consideradas para fins de definição de óbito por AIDS e falha no estudo, pelos códigos B-20 a B-24 da 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças. Nos casos em que as causas dos óbitos foram registradas nos atestados como indeterminada ou não esclarecida, o investigador assumiu a AIDS como causa básica, quando os prontuários indicavam informações suficientemente consistentes para a tomada da decisão. Ressalte-se que uma vez que os profissionais que assinam os atestados dos óbitos ocorridos nos domicílios e nos serviços de pronto-socorro freqüentemente não dispõem de informações necessárias para a definição do diagnóstico, os mesmos são registrados como causa indeterminada ou não esclarecida.

3.5. Análise laboratorial

O diagnóstico das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II foi estabelecido pela detecção de anticorpos específicos no soro dos pacientes, de acordo com os critérios preconizados pela maioria dos estudos e que prevêem testes pela técnica imunoenzimática em fase de triagem, complementada em uma segunda etapa, por teste confirmatório de Western blot (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1990; MANNS et al. 1999). Ressalte-se que foram utilizados o mesmo algoritmo diagnóstico e os mesmos padrões interpretativos nas duas fases do estudo de prevalência original.

A pesquisa de anticorpos anti-HTLV-I/II foi realizada em triagem pelo método imunoenzimático (ELISA), no laboratório do Centro de Imunologia e Imunogenética vinculado ao Hospital Sírio-Libanês, em São Paulo. Foram utilizados dois testes com produtos de base antigênica diferentes:

- a. ELISA preparado com lisado viral purificado de HTLV-I linhagem MT2 e HTLV-II linhagem C3-44 MO (VIRONOSTICA HTLV-I/II®, BIOMÉRIEUX), lote E84FD, com validade até junho de 2004.
- b. ELISA preparado com proteínas recombinantes, derivadas da proteína transmembrana do HTLV-I e do HTLV-II e com peptídeos sintéticos de regiões imunodominantes do envelope de HTLV-I e HTLV-II (MUREX HTLV I+II GE80/81®,

MUREX/ABBOTT Divisão Diagnósticos, Brasil), lote H771310 e validade até junho de 2004.

A realização das provas seguiu a recomendação dos fabricantes. Sucintamente, a técnica consiste na adição de 50µl dos soros das amostras e dos controles, na proporção de 1/1, com solução diluente, às placas de microtitulação, cujas cavidades são recobertas com os respectivos antígenos de cada um dos produtos de ELISA utilizados. A reação antígeno-anticorpo se processa em incubação de meia hora, a 37 °C. Após as lavagens adequadas, adiciona-se às placas o conjugado com antiimunoglobulina humana, aguardando-se nova incubação por 30 minutos, à temperatura de 37 °C. Novamente procede-se às lavagens apropriadas e, em seguida, adiciona-se às placas a solução de substrato, deixando-as em nova incubação, a 37 °C. A reação final é interrompida após 30 minutos, com a adição de solução ácida às cavidades. Procede-se, a seguir, à leitura da reação em espectrofotômetro em comprimento de onda de 450 nm. As absorbâncias obtidas com cada uma das amostras são, então, comparadas ao valor do *cut-off*. Este é obtido pelo cálculo da média dos valores de absorbância de soros-padrão negativos para HTLV-I/II, adicionando-se um fator de correção, segundo a recomendação dos fabricantes.

Para a análise dos testes de ELISA, com a finalidade de aumentar a sensibilidade do método e melhor caracterizar os resultados, foi utilizada uma zona cinzenta de diagnóstico. Dessa forma, as amostras cuja relação entre a densidade óptica e o *cut-off* indicou valores entre 0,8 e 1,2 foram consideradas inconclusivas. Aquelas cuja relação entre a densidade óptica e o *cut-off* indicou valores superiores

a 1,2 foram consideradas positivas. As amostras positivas e inconclusivas foram repetidas em duplicata, para descartar a possibilidade de erro de técnica. Após a repetição, as amostras com resultados inconclusivos ou positivos, em pelo menos um dos produtos utilizados pelo método imunoenzimático, foram selecionadas para o teste confirmatório.

Os testes confirmatórios foram processados no Laboratório de Virologia (LIM-52) do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (IMT). Para a confirmação, foi empregado o teste de Western blot (GLD HTLV BLOT 2.4®, ABBOTT, Divisão de Diagnósticos, Brasil), lote AK3035 e validade até fevereiro de 2005. O mesmo é preparado com proteínas nativas de lisado viral de HTLV-I, acrescido de peptídeos recombinantes, derivados das proteínas do envelope: gd21 (da proteína transmembrana), rgp46-I e rgp46-II (da proteína viral externa), sendo estes últimos correspondentes a epitopos não compartilhados, portanto específicos, respectivamente de HTLV-I e de HTLV-II.

A realização dessa prova seguiu as recomendações dos fabricantes. Sucintamente descrita, a técnica envolve inicialmente a incubação das tiras de Western blot, por uma hora, com 20µl dos soros a ser testados e das amostras controles, fornecidas pelo fabricante, na diluição de 1/100 em tampão apropriado, à temperatura ambiente e sob agitação contínua. Após as lavagens adequadas, as tiras são expostas à solução de conjugado antiimunoglobulina humana, diluído a 1/1000, por uma hora, novamente à temperatura ambiente e sob agitação contínua. Depois de novas lavagens, acrescenta-se às tiras a solução de substrato e aguarda-se incubação por 15 minutos. Em seguida, compararam-se os perfis de reatividade

sorológica, encontrados nas diversas amostras testadas, aos dos soros controles (HTLV-I positivo, HTLV-II positivo e controle negativo para HTLV-I/II).

No teste confirmatório de Western blot, os resultados foram considerados da seguinte maneira:

- a. soropositivo para o HTLV-I, quando foi observada reatividade para as proteínas codificadas pelo gene *gag*, p19 e/ou p24, e para duas proteínas codificadas pelo gene *env*, gd21 e rpg46-I.
- b. soropositivo para o HTLV-II, quando foi observada reatividade para as proteínas codificadas pelo gene *gag*, p19 e/ou p24, e para duas proteínas codificadas pelo gene *env*, gd21 e rpg46-II.
- c. soropositivo para HTLV-I/II, quando foi observada reatividade para as duas proteínas codificadas pelo gene *gag*, p19 e p24, e somente para a proteína gd21, codificada pelo gene *env*.
- d. soroindeterminado, com presença de bandas específicas, porém sem ter alcançado os critérios referidos acima para a soropositividade.
- e. soronegativo para HTLV-I/II, com ausência de reatividade para as bandas virais específicas.

As quantificações do RNA plasmático do HIV bem como as contagens de subpopulações de linfócitos T CD4+ foram realizadas no laboratório do Centro de Referência em AIDS de Santos, que está credenciado como uma unidade da rede nacional do Ministério da Saúde para essa finalidade. A contagem de células CD4+ foi feita por citometria de fluxo através do equipamento Facs Count® (BECTON DICKINSON). Quanto à determinação quantitativa plasmática de RNA-HIV, esta foi realizada pela técnica de amplificação baseada na seqüência de ácidos nucleicos, NASBA® (ORGANON TEKNIKA).

3.6. Análise estatística

A base inicial de dados foi constituída pelas informações coletadas no estudo transversal anteriormente descrito, realizado em 1999. Esse estudo utilizou o programa Epi-info na versão 6.0 (*CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Atlanta/USA*). Para a análise estatística do atual estudo, foi construído um novo banco de dados no programa Microsoft Excel® versão 2002. Em seguida, as informações foram transferidas e analisadas no programa SPSS® na versão 8.0. A digitação dos dados foi realizada somente pelo investigador do estudo. Da mesma forma e, antes da análise, o investigador procedeu a uma checagem detalhada das informações inseridas para a verificação da consistência das mesmas.

Com o propósito de avaliar a validade, para fins da análise estatística, de se utilizar a população disponível do estudo de prevalência para o estudo de sobrevida,

procedeu-se a um novo cálculo de amostra. Para um intervalo com confiança de 95%, um poder estatístico de 80%, e considerando a proporção de exposição das variáveis de interesse primário do estudo e a frequência dos óbitos, chegou-se à conclusão que, para a observação de um risco relativo da ocorrência do desfecho de pelo menos 2, a amostra se identificava como adequada para os objetivos propostos.

3.6.1. Análise descritiva

Inicialmente foi feita uma análise descritiva para a exposição das características gerais da população estudada quanto às diversas variáveis explicativas propostas. As variáveis quantitativas foram categorizadas. As variáveis quantitativas e qualitativas foram agrupadas de acordo com as tabelas de frequência e por critérios interpretativos com base racional biológica ou epidemiológica e de acordo com o padrão observado em estudos prévios.

3.6.2. Análise univariada

Após a análise descritiva dos dados, foram construídas diversas curvas de sobrevida pela estimativa do produto-limite de Kaplan-Meier (KAPLAN-MEIER, 1958) para determinar a função de sobrevivência geral e as curvas estabelecidas por estrato de inclusão no estudo para as variáveis de infecção pelo HTLV-I e HTLV-II, bem como para as outras variáveis explanatórias consideradas. Nessa fase, foi observado se as curvas não se cruzavam e assim contemplassem os pressupostos visuais de proporcionalidade ao longo do tempo. As diferentes variáveis não foram

ajustadas entre si, tendo sido comparadas pelo teste log-rank, observados para cada estrato das respectivas variáveis. Assim, foi estimado o tempo de sobrevida para 75% de sobreviventes de cada categoria bem como a probabilidade de sobrevida por períodos após a inclusão no estudo. Em seguida, para as variáveis com nível de significância inferior a 0,25, foi desenvolvida uma análise univariada pelo modelo dos riscos proporcionais de Cox (COX, 1972), estimando-se a razão de risco (*Hazard Ratio*) não ajustada para cada variável considerada e analisada individualmente com os respectivos intervalos para 95% de confiança.

3.6.3 Análise multivariada

As variáveis independentes (consideradas como marcadores de progressão ou fatores prognósticos) foram analisadas por regressão pelo modelo dos riscos proporcionais de Cox, com a observação do efeito das mesmas pelos respectivos *Hazard Ratios* e intervalos de confiança com 95% de probabilidade. Como forma de avaliar a ocorrência de possíveis variáveis de confusão, foram observadas associações entre algumas variáveis explicativas.

A análise multivariada foi utilizada para determinar as variáveis que se mantinham associadas de forma independente e significativa, ao o tempo para o desfecho do óbito. Para a seleção das variáveis candidatas a fator explicativo da resposta em estudo, a estratégia de modelagem para o ajustamento das diversas variáveis envolveu as seguintes etapas (KLEINBAUM, 1996):

a) Inicialmente foram selecionadas as variáveis com p menor que 0,25 no teste *log-rank*.

b) Uma nova seleção de variáveis é realizada pelo método "forward stepwise selection", com inclusão sucessiva daquelas com níveis de significância de entrada e remoção do modelo de até 0,1.

c) Ajuste de um novo modelo com as variáveis selecionadas no item anterior, identificando-se, dessa feita, aquelas com nível de significância inferior a 0,05, obtendo-se o que é considerado o modelo explicativo final do tempo de ocorrência do óbito por AIDS na população estudada.

4. RESULTADOS

4.1. Características gerais da população

Considerando os 499 indivíduos por ocasião da sua inclusão no estudo transversal preliminar entre fevereiro de 1997 e janeiro de 1998, os resultados mostram as seguintes características gerais:

4.1.1. Perfil sócio-demográfico

A população apresentava, quando da inclusão no estudo, uma idade média de 35,8 anos (desvio padrão de 8,7 anos), estando o indivíduo mais jovem com 18 e o mais velho com 68 anos de idade. A distribuição por sexo indica um leve predomínio de homens (55,7%), a maioria das pessoas (61,9%) não é nascida na cidade de Santos, 62,3% haviam completado até o nível fundamental de estudo formal e 72,4% apresentam constituição racial branca (tabela 1). A renda *per capita* média mensal era de R\$ 337,00 e 57,2% das pessoas relataram estar sem ocupação que proporcionasse rendimentos havia mais de três meses. De uma forma

geral, os dados indicam uma população jovem sem diferença significativa em relação ao sexo e com um baixo nível sócio-econômico.

TABELA 1. DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA SEGUNDO CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS, SANTOS – 1997/1998

Característica Sócio-demográfica	Nº(%)
Sexo	
Masculino	278 (55,7)
Feminino	221 (44,3)
Raça	
Branca	361 (72,4)
Negra	41 (8,2)
Parda	96 (19,2)
Amarela	1 (0,2)
Escolaridade	
Até o nível fundamental	311 (62,3)
Acima do nível fundamental	188 (37,7)
Naturalidade de Santos	
Sim	190 (38,1)
Não	309 (61,9)

4.1.2. Características da população relacionadas à infecção pelo HIV

Quanto às características da população relacionadas à infecção pelo HIV, verificamos que em 75,7% dos casos, a via sexual foi considerada como a forma mais provável de aquisição viral, enquanto, da mesma forma, o uso de drogas endovenosas foi considerado em 22,3% dos casos. Com relação ao estágio clínico da evolução da infecção pelo HIV, de acordo com a classificação do CDC de 1993 (*CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 1992), constatamos que 43,4% das pessoas já haviam apresentado doença definidora de AIDS e que em 56,3% das mesmas já havia sido identificado o número de linfócitos CD4+ inferior a

200 células/mm³, configurando assim uma população com uma taxa significativa de indivíduos em estágio avançado da história natural da infecção pelo HIV.

4.1.3. Características da população relacionadas às infecções por HTLV-I e HTLV-II

De acordo com o algoritmo diagnóstico estabelecido, as tabelas 2 e 3 mostram que dentre os 499 pacientes incluídos, 30 deles encontravam-se infectados pelo HTLV-I e 37, pelo HTLV-II. A soroprevalência geral na população estudada da infecção pelo HTLV-I foi de 6,0% (IC 95%, 3,9-8,1) e da infecção pelo HTLV-II foi de 7,4% (IC 95%, 5,1-9,7). Pela tabela 4, podemos observar que a frequência das infecções pelo HTLV-I ou HTLV-II foi diminuindo conforme o período do diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV, sendo de 24,3% para o período até 1990, de 16,2% entre 1991 e 1993 e 9,2% entre 1994 e 1997.

TABELA 2. DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS COM WESTERN BLOT ANTI-HTLV-I/II POSITIVO NA POPULAÇÃO ESTUDADA, SEGUNDO A DISCRIMINAÇÃO PELO TIPO DO VÍRUS, SANTOS – 1997/1998

Tipo	Nº	Porcentagem
HTLV-I	29	44,0
HTLV-II	36	54,5
HTLV-I e HTLV-II	01	1,5
Total	66	100,0

TABELA 3. SOROPREVALÊNCIA GERAL DA INFECÇÃO PELO HTLV-I E PELO HTLV-II, DE ACORDO COM O ALGORITMO DIAGNÓSTICO UTILIZADO EM 499 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997/1998

Infecção	Nº	Prevalência (%)	IC 95%
HTLV-I	30	6,0	3,9-8,1
HTLV-II	37	7,4	5,1-9,7
Total	67	13,4	10,4-16,4

TABELA 4. ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O PERÍODO DO DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DA INFECÇÃO PELO HIV E A INFECÇÃO PELO HTLV-I/II, NA POPULAÇÃO ESTUDADA, SANTOS, – 1997/1998

Variável	Nº	Nº Posit (%)	OR ⁽¹⁾	IC 95%	Valor de $p^{(2)}$
Ano diagnóstico anti-HIV					0,001
Até 1990	73	18 (24,3)	1,00		
1991 a 1993	128	21 (16,2)	0,60	0,29-1,22	0,220
1994 a 1997	293	26 (9,2)	0,29	0,15-0,58	<0,001

(1) *Odds Ratio*

(2) Teste de Mantel Haenszel

4.1.4. Características da população relacionadas a outras infecções concomitantes

As características gerais de base da população estudada, segundo outras infecções concomitantes, podem ser resumidas como na tabela 5. Assim, observamos que 46,7% apresentaram um marcador sorológico de memória para a infecção pelo vírus da hepatite B (anti-HBc total), enquanto 28,1% demonstravam o antígeno de superfície da mesma, caracterizando infecção atual por esse agente. Chama a atenção, a alta frequência de anticorpos contra o vírus da hepatite C (37,0%). As soroprevalências para o HHV-8 e para o *Treponema pallidum*,

consideradas infecções de transmissão predominantemente sexual, foram respectivamente de 13,9% e 12,9%.

TABELA 5. PREVALÊNCIA DE MARCADORES SOROLÓGICOS PARA HEPATITE B, HEPATITE C, SÍFILIS E HHV-8 NA POPULAÇÃO ESTUDADA, SANTOS – 1997/1998

Marcador Sorológico	Nº	Nº Reagente (%)
HBsAg	367	103 (28,1)
Anti-HBc	495	231 (46,7)
Anti-HCV	495	183 (37,0)
Anti-Treponema	495	64 (12,9)
Anti-HHV-8	497	69 (13,9)

4.2. Avaliação da incidência das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II

Com o objetivo de caracterizar o status sorológico relativo à infecção pelo HTLV-I e pelo HTLV-II após o período de seguimento estipulado, foi possível coletar uma segunda amostra de soro de 226 indivíduos dos 499 participantes da coorte. Não houve recusa de participação nessa fase do estudo. Desses, 17 já apresentavam previamente diagnóstico sorológico confirmado de infecção pelo HTLV (9 amostras positivas para a infecção pelo HTLV-I e 8 pelo HTLV-II). De acordo com o algoritmo diagnóstico proposto e após a confirmação e discriminação sorológica pelo teste anti-HTLV de *Western blot*, observou-se soroconversão em três outros pacientes. Desses, dois apresentaram soroconversão na detecção de anticorpos anti-HTLV-I e um na de anticorpos anti-HTLV-II. Observou-se ainda que

uma das amostras com soroconversão anti-HTLV-I já mostrava diagnóstico anti-HTLV-II anterior, passando a evidenciar um padrão sorológico de co-infecção anti-HTLV-I e anti-HTLV-II. As duas outras amostras já haviam apresentado resultado indeterminado no teste *Western blot* da amostra do estudo inicial. Em uma descrição sucinta, a primeira pertence a um indivíduo do sexo masculino que informa histórico de uso de drogas endovenosas e de prática homossexual, e que já apresentava anti-HCV e anti-HBc reagentes na primeira coleta. As duas outras amostras são de pacientes do sexo feminino. Uma das mulheres evidenciou soroconversão anti-HTLV-II e informa histórico de uso de drogas endovenosas e de parceria sexual com usuários de drogas; já apresentava sorologia anti-HCV e anti-HBc reagentes na primeira coleta. A outra mulher que mostrou soroconversão anti-HTLV-I informa prática sexual com um único parceiro, portador do HIV, falecido em 1996 e do qual não se tem informação do padrão sorológico anti-HTLV; apresentava sorologia anti-HCV e anti-HBc negativas na primeira coleta.

4.3. Avaliação da sobrevida da população estudada de portadores do HIV

Dos 499 pacientes envolvidos no estudo inicial, 495 foram incluídos na análise de sobrevida a seguir. Três pacientes foram retirados pela observação de soroconversão à avaliação sorológica anti-HTLV na segunda amostra coletada e um paciente foi excluído pela observação de ausência de registro de qualquer consulta de acompanhamento. O gráfico 1 apresenta a estimativa geral de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier (KAPLAN; MEIER, 1958) dos 495 portadores do HIV acompanhados em Santos-SP, entre 1997 e 2002. Para um número total de

23.031,5 pacientes-mês de acompanhamento foram observadas 145 falhas, ou seja, pacientes que evoluíram para o óbito em decorrência da AIDS. O maior tempo de sobrevivência foi de 68,4 meses e o tempo para 75% de sobreviventes foi de 42,6 meses. Na tabela 6 podemos observar que a proporção de sobreviventes foi de 91,94% e de 67,95% respectivamente após um e 5 anos de seguimento.

GRÁFICO 01. ESTIMATIVA GERAL DE SOBREVIVÊNCIA DE PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, SANTOS – 1997-2002

TABELA 6. TEMPO DE ACOMPANHAMENTO E PROPORÇÃO DE SOBREVIVENTES NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Tempo (meses)	Sobreviventes (%)
12	91,94
24	85,20
36	79,35
48	72,37
60	67,95

4.3.1. Avaliação da sobrevida em análise univariada

Para cada variável de interesse, a apresentação dos resultados nesse item segue o mesmo esquema. Uma tabela inicial apresenta o número de óbitos, a estimativa do tempo para 75% de sobreviventes (3º quartil) além do nível descritivo do valor de p pelo teste *log-rank* empregado. Os gráficos mostram as correspondentes curvas de estimativa de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. Cada gráfico apresenta as curvas referentes a subgrupos estratificados pelos níveis de uma única variável. Em uma análise inicial é possível observar como os grupos diferem ao longo do tempo e se é válida a comparação estatística pelo cálculo do *Hazard Ratio*. Em seguida, para as variáveis para as quais foram constatados valores de p abaixo de 0,25 no teste *log-rank* são apresentadas as tabelas com as estimativas dos *Hazard Ratios*, com os respectivos intervalos para 95% de confiança.

A tabela 7 e os gráficos de 2 a 6 são relacionados às curvas de sobrevida com o teste *log-rank*, de acordo com variáveis sócio-demográficas. Assim, os dados sugerem que a sobrevida dos portadores do HIV na população estudada não é

influenciada pelo sexo ($p=0,360$) nem pela faixa etária ($p=0,244$). Por outro lado observamos uma clara associação com menor sobrevida dos grupos sócio-econômicos caracteristicamente menos favorecidos como os indivíduos da raça negra ($p=0,001$), aqueles com escolaridade inferior a três anos ($p=0,034$) e rendimento inferior a dois salários mínimos ($p=0,002$). A tabela 8 mostra, em análise univariada pelo modelo dos riscos proporcionais de Cox (COX, 1972), as associações significativas entre o desfecho de ocorrência do óbito e a raça negra (HR 1,75 – IC 95% 1,25-2,46), menos de três anos de escolaridade (HR 1,64 – IC 95% 1,03-2,61) e menos de dois salários mínimos de rendimento (HR 1,71 – IC 95% 1,22-2,41).

TABELA 7. NÚMERO DE ÓBITOS E TEMPO PARA 75% DE SOBREVIVENTES SEGUNDO VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	Nº de pacientes	Nº de óbitos	T75S ⁽¹⁾ (meses)	Valor de p (teste log-rank)
Sexo				0,360
Masculino	277	86	41,97	
Feminino	218	59	46,60	
Faixa etária				0,244
18 a 29 anos	119	27	-	
30 a 34 anos	129	42	38,00	
35 a 40 anos	110	39	42,17	
Mais de 40 anos	137	37	41,10	
Raça				0,001
Não negra	360	92	49,73	
Negra	135	53	27,90	
Escolaridade				0,034
≥ 3 anos	441	124	45,37	
< 3 anos	54	21	28,60	
Rendimento				0,002
≥ 2 sal. min.	223	54	57,50	
< 2 sal. min.	253	87	28,60	

(1) Tempo para 75% (3º quartil) de sobreviventes

GRÁFICO 2. ESTIMATIVA DE SOBREVIVÊNCIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, POR SEXO, SANTOS – 1997-2002

GRÁFICO 3. ESTIMATIVA DE SOBREVIVÊNCIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, POR FAIXA ETÁRIA, SANTOS – 1997-2002

GRÁFICO 4. ESTIMATIVA DE SOBREVIVÊNCIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, POR RAÇA, SANTOS – 1997-2002

GRÁFICO 5. ESTIMATIVA DE SOBREVIVÊNCIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, POR ESCOLARIDADE, SANTOS – 1997-2002

GRÁFICO 6. ESTIMATIVA DE SOBREVIVÊNCIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, POR FAIXA DE RENDIMENTO, SANTOS – 1997-2002

TABELA 8 ANÁLISE UNIVARIADA, PELO MODELO DE COX, DA ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E A EVOLUÇÃO PARA O ÓBITO NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	Pacientes	Óbitos	HR ⁽¹⁾	IC 95% ⁽²⁾	Valor de <i>p</i>
Raça					0,001
Não negra	360	92	1,00		
Negra	135	53	1,75	(1,25-2,46)	
Escolaridade					0,036
≥ 3 anos	441	124	1,00		
< 3 anos	54	21	1,64	(1,03-2,61)	
Rendimento					0,002
≥ 2 sal. min.	223	54	1,00		
< 2 sal. min.	253	87	1,71	(1,22-2,41)	

(1) Hazard Ratio

(2) Intervalo com coeficiente de confiança de 95%

A tabela 9 e o gráfico 7 dizem respeito ao teste *log-rank* e à curva de sobrevida relacionados a uma variável que consolida a informação das práticas de risco para a aquisição de microorganismos de transmissão sexual ou sanguínea. Os achados sugerem que portadores de HIV que informaram o histórico de uso de drogas endovenosas com ou sem prática sexual de risco têm menor tempo de sobrevida ($p=0,002$) em comparação aos indivíduos que informaram sobre prática sexual de risco sem o uso de drogas endovenosas. A tabela 10 mostra, em análise univariada pelo modelo de Cox, as associações significativas entre o desfecho de ocorrência do óbito e o uso de drogas endovenosas (HR 2,10 – IC 95% 1,17-3,76), e a prática sexual de risco com o uso de drogas endovenosas (HR 1,85 – IC 95% 1,26-2,71) quando em comparação com o risco identificado somente pela prática sexual.

TABELA 9. NÚMERO DE ÓBITOS E TEMPO PARA 75% DE SOBREVIVENTES SEGUNDO VARIÁVEIS DE PRÁTICA DE RISCO PARA A AQUISIÇÃO DO HIV NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	Nº de pacientes	Nº de óbitos	T75S ⁽¹⁾ (meses)	Valor de p (teste log-rank)
Prática de risco				0,002
Sexual	371	92	53,50	
UDEV	28	13	30,67	
Sexual e UDEV	89	37	36,67	

(1) Tempo para 75% (3º quartil) de sobreviventes

GRÁFICO 7. ESTIMATIVA DE SOBREVIVÊNCIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, POR VARIÁVEIS DE PRÁTICA DE RISCO PARA A AQUISIÇÃO DO HIV, SANTOS – 1997-2002

TABELA 10. ANÁLISE UNIVARIADA, PELO MODELO DE COX, DA ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEL DE PRÁTICA DE RISCO PARA A AQUISIÇÃO DO HIV E A EVOLUÇÃO PARA O ÓBITO NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	Pacientes	Óbitos	HR ⁽¹⁾	IC 95% ⁽²⁾	Valor de p
Prática de risco					0,001
Sexual	371	92	1,00		
UDEV	28	13	2,10	(1,17-3,76)	0,012
Sexual e UDEV	89	37	1,85	(1,26-2,71)	0,002

(1) Hazard Ratio

(2) Intervalo com coeficiente de confiança de 95%

A seguir, a tabela 11 e os gráficos de 8 a 10 mostram os parâmetros de sobrevida da população estudada com referência a algumas variáveis estimativas da evolução temporal da história natural da infecção pelo HIV nesses indivíduos. A menor contagem inferior a 200 linfócitos CD4+/mm³ de sangue ($p<0,001$) além da classificação B ou C do CDC ($p<0,001$) no início do estudo estão associadas a uma menor sobrevida. A curva de sobrevida não evidenciou diferença significativa pelo período do diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV ($p=0,950$). A tabela 12 mostra, em análise univariada pelo modelo de Cox, as associações significativas entre o desfecho da ocorrência do óbito e o menor número de CD4+ até o início do estudo (HR 3,31 – IC 95% 2,19-5,02), classificação CDC no início do estudo (HR 5,46 – IC 95% 2,78-10,74).

TABELA 11. NÚMERO DE ÓBITOS E TEMPO PARA 75% DE SOBREVIVENTES SEGUNDO VARIÁVEIS DA HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	Nº de pacientes	Nº de óbitos	T75S ⁽¹⁾ (meses)	Valor de p (teste log-rank)
Menor número CD4+ (até o início do estudo)				<0,001
≥ 200 células/mm ³	202	28	-	
< 200 células/mm ³	281	111	30,67	
Classificação CDC (início do estudo)				<0,001
A	119	9	-	
B ou C	372	132	36,67	
Ano diagnóstico sorológico HIV				0,950
Até 1990	73	23	41,57	
1991 a 1993	128	39	43,47	
1994 a 1998	293	83	43,70	

(1) Tempo para 75% (3º quartil) de sobreviventes

GRÁFICO 8. ESTIMATIVA DE SOBREVIDA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, PELA MENOR CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4+ ATÉ O INÍCIO DO ESTUDO SANTOS – 1997-2002

GRÁFICO 9. ESTIMATIVA DE SOBREVIDA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, PELA CLASSIFICAÇÃO DO CDC PARA DOENÇA DEFINIDORA DE AIDS AO INÍCIO DO ESTUDO, SANTOS – 1997-2002

GRÁFICO 10. ESTIMATIVA DE SOBREVIDA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, PELO ANO DO DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DE INFECÇÃO PELO HIV, SANTOS – 1997-2002

TABELA 12 ANÁLISE UNIVARIADA, PELO MODELO DE COX, DA ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS RELATIVAS À HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV E A EVOLUÇÃO PARA O ÓBITO NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	Pacientes	Óbitos	HR ⁽¹⁾	IC 95% ⁽²⁾	Valor de p
Menor número CD4+ (até o início do estudo)					<0,001
≥ 200 (células/mm ³)	202	28	1,00		
<200 (células/mm ³)	281	111	3,31	(2,19-5,02)	
Classificação CDC (início do estudo)					<0,001
A	119	9	1,00		
B ou C	372	132	5,46	(2,78-10,74)	

(1) Hazard Ratio

(2) Intervalo com coeficiente de confiança de 95%

Os dados referentes às curvas de sobrevivência dos indivíduos co-infectados com o HTLV são considerados em uma variável com três estratos, isto é, sorologia negativa anti-HTLV, positiva anti-HTLV-I e positiva anti-HTLV-II (tabela 13 e gráfico 11) e indicam que, em relação aos soronegativos para o HTLV, ocorre uma menor sobrevivência dos soropositivos, tanto para o HTLV-I quanto para o HTLV-II, com valor geral de $p < 0,001$ pelo teste *log-rank*. A tabela 14 mostra, em análise univariada pelo modelo de Cox, as associações significativas entre o desfecho de ocorrência do óbito e as infecções pelo HTLV-I, (HR 2,23 – IC 95% 1,30-3,82), e pelo HTLV-II (HR 2,41 – IC 95% 1,48-3,92).

TABELA 13. NÚMERO DE ÓBITOS E TEMPO PARA 75% DE SOBREVIVENTES SEGUNDO O STATUS SOROLÓGICO DA INFECÇÃO PELO HTLV NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	Nº de pacientes	Nº de óbitos	T75S ⁽¹⁾ (meses)	Valor de p (teste log-rank)
Sorologia anti-HTLV				$<0,001$
Negativa	430	111	48,27	
Positiva - HTLV-I	30	15	28,60	
Positiva - HTLV-II	36	19	27,97	

(1) Tempo para 75% (3º quartil) de sobreviventes

GRÁFICO 11. ESTIMATIVA DE SOBREVIVÊNCIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, PELA SOROPOSITIVIDADE ANTI-HTLV NO INÍCIO DO ESTUDO, SANTOS – 1997-2002

TABELA 14. ANÁLISE UNIVARIADA, PELO MODELO DE COX, DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O STATUS SOROLÓGICO DA INFECÇÃO PELO HTLV E A EVOLUÇÃO PARA O ÓBITO NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	Pacientes	Óbitos	HR ⁽¹⁾	IC 95% ⁽²⁾	Valor de p
Sorologia anti-HTLV					$<0,001$
Negativa	430	111	1,00		
Positiva – HTLV-I	30	15	2,23	(1,30-3,82)	0,004
Positiva – HTLV-II	36	19	2,41	(1,48-3,92)	0,001

(1) *Hazard Ratio*

(2) Intervalo com coeficiente de confiança de 95%

O impacto de outras infecções concorrentes ao HIV por ocasião da inclusão dos pacientes no estudo transversal pôde ser avaliado pela tabela 15 e pelos gráficos de 12 a 15. Observamos curvas de sobrevida com diferenças significativas pelo teste *log-rank* para os marcadores sorológicos anti-HCV ($p<0,001$) e anti-HBc ($p=0,018$) e, ao contrário, curvas sem diferença significativa para os marcadores sorológicos anti-Treponema ($p=0,181$) e anti HHV-8 ($p=0,944$). A tabela 16 mostra, em análise univariada pelo modelo de Cox, as associações significativas entre o desfecho de ocorrência do óbito e os marcadores sorológicos anti-HCV (HR 1,94 – IC 95% 1,40-2,69), anti-HBc (HR 1,48 – IC 95% 1,07-2,05) e sem diferença significativa para o marcador sorológico anti-Treponema (HR 1,36 – IC 95% 0,87-2,14).

TABELA 15. NÚMERO DE ÓBITOS E TEMPO PARA 75% DE SOBREVIVENTES SEGUNDO A OCORRÊNCIA DE OUTRAS INFECÇÕES DE AQUISIÇÃO SEXUAL OU SANGUÍNEA, NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	Nº de pacientes	Nº de óbitos	T75S ⁽¹⁾ (meses)	Valor de p (teste log-rank)
Anti-HCV				<0,001
Não	310	72	59,73	
Sim	181	73	32,23	
Anti-HBc				0,018
Não	263	66	53,77	
Sim	228	79	37,47	
Anti-Treponema				0,181
Não	427	123	43,83	
Sim	64	22	35,93	
Anti-HHV-8				0,944
Não	407	121	42,07	
Sim	66	19	43,83	

(1) Tempo para 75% (3º quartil) de sobreviventes

GRÁFICO 12. ESTIMATIVA DE SOBREVIDA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, PELA SOROPOSITIVIDADE ANTI-HCV NO INÍCIO DO ESTUDO, SANTOS – 1997-2002

GRÁFICO 13. ESTIMATIVA DE SOBREVIDA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, PELA SOROPOSITIVIDADE ANTI-HBc NO INÍCIO DO ESTUDO, SANTOS – 1997-2002

GRÁFICO 14 ESTIMATIVA DE SOBREVIDA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, PELA SOROPOSITIVIDADE ANTI-TREPONEMA NO INÍCIO DO ESTUDO, SANTOS – 1997-2002

GRÁFICO 15. ESTIMATIVA DE SOBREVIDA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, PELA SOROPOSITIVIDADE ANTI-HHV-8 NO INÍCIO DO ESTUDO, SANTOS – 1997-2002

TABELA 16. ANÁLISE UNIVARIADA, PELO MODELO DE COX, DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OUTRAS INFECÇÕES DE AQUISIÇÃO SEXUAL OU SANGÜÍNEA E A EVOLUÇÃO PARA O ÓBITO NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	Pacientes	Óbitos	HR ⁽¹⁾	IC 95% ⁽²⁾	Valor de <i>p</i>
Anti-HCV					<0,001
Não	310	72	1,00		
Sim	181	73	1,94	(1,40-2,69)	
Anti-HBc					0,002
Não	263	66	1,00		
Sim	228	79	1,48	(1,07-2,05)	
Anti-Treponema					0,182
Não	427	123	1,00		
Sim	64	22	1,36	(0,87-2,14)	

(1) *Hazard Ratio*

(2) Intervalo com coeficiente de confiança de 95%

Variáveis relacionadas ao acompanhamento clínico dos pacientes durante o período do seguimento podem ser observadas na tabela 17 e nos gráficos 16 e 17 pelo teste *log-rank* e pelas curvas de Kaplan-Meier. Nesse aspecto, verificamos que os indivíduos que tenham atingido a quantificação do RNA plasmático do HIV em valor igual ou superior a 100.000 cópias/mm³ parecem apresentar uma menor sobrevida ($p < 0,001$). No mesmo sentido, quanto à abordagem terapêutica, os pacientes nos quais foi observada a intenção de tratamento com esquemas anti-retrovirais altamente ativos (HAART) por menos da metade do tempo de seguimento, os dados indicam uma significativa menor sobrevida ($p = 0,007$). A tabela 18 mostra, em análise univariada pelo modelo de Cox, as associações significativas entre o desfecho de ocorrência do óbito com a carga viral do RNA-HIV plasmática igual ou superior a 100.000 cópias/mm³ (HR 2,26 – IC 95% 1,42-3,61) e com a intenção de uso da terapêutica anti-retroviral em esquemas altamente ativos (HAART) por menos de 50% do tempo de seguimento (HR 1,59 – IC 95% 1,13-2,23).

TABELA 17. NÚMERO DE ÓBITOS E TEMPO PARA 75% DE SOBREVIVENTES SEGUNDO VARIÁVEIS CLÍNICAS NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	Nº de pacientes	Nº de óbitos	T75S ⁽¹⁾ (meses)	Valor de <i>p</i> (teste log-rank)
Maior Carga Viral⁽²⁾				<0,001
< 100.000 cópias/mm ³	221	30	-	
≥ 100.000 cópias/mm ³	147	43	49,27	
Tempo em HAART⁽³⁾				0,007
≥ 0,5	272	67	53,77	
< 0,5	204	67	37,47	

(1) Tempo para 75% (3º quartil) de sobreviventes

(2) Durante o seguimento do estudo

(3) Proporção do tempo de seguimento em terapia anti-retroviral altamente ativa

GRÁFICO 16. ESTIMATIVA DE SOBREVIVÊNCIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, PELA OBSERVAÇÃO DA MAIOR CARGA VIRAL DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO DO ESTUDO, SANTOS – 1997-2002

GRÁFICO 17. ESTIMATIVA DE SOBREVIDA DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV PELO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER, PELA OBSERVAÇÃO DO TEMPO PROPORCIONAL DE USO DE ESQUEMAS ANTI-RETROVIRAIS ALTAMENTE ATIVOS (HAART) DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO DO ESTUDO, SANTOS – 1997-2002

TABELA 18. ANÁLISE UNIVARIADA, PELO MÉTODO DE COX, DA ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E A EVOLUÇÃO PARA O ÓBITO NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	Pacientes	Óbitos	HR ⁽¹⁾	IC 95% ⁽²⁾	Valor de p
Maior Carga Viral⁽³⁾					$<0,001$
< 100.000 cópias/mm ³	221	30	1,00		
≥ 100.000 cópias/mm ³	147	43	2,26	(1,42-3,61)	
Tempo em HAART⁽⁴⁾					0,007
$\geq 0,5$	272	67	1,00		
$< 0,5$	204	67	1,59	(1,13-2,23)	

(1) Hazard Ratio

(2) Intervalo com coeficiente de confiança de 95%

(3) Durante o seguimento do estudo

(4) Proporção do tempo de seguimento em terapia anti-retroviral altamente ativa

4.3.2. Avaliação da sobrevida em análise multivariada

Os resultados da análise multivariada pelo modelo dos riscos proporcionais de Cox foram determinados com a finalidade de avaliar as variáveis que podem servir como explicação para a evolução da doença até o óbito na população estudada, e podem ser verificados em dois procedimentos de modelagem realizados.

Inicialmente, de acordo com a metodologia proposta, levou-se a efeito o ajuste de todas as variáveis com $p < 0,25$ na análise univariada, pelo teste log-rank. Embora com $p > 0,25$ na análise univariada, as variáveis sexo e faixa etária foram mantidas para ajuste por se tratar de freqüentes fatores de confusão. Assim, a tabela 19 identifica que a evolução para o óbito por AIDS na população estudada manteve-se associada de forma independente em significância inferior a 5% aos linfócitos CD4+ em número inferior a 200 células/mm³ até o início do estudo (HR ajustado 2,46 – IC 95% 1,30-4,65), com a classificação CDC em categoria B ou C no início do estudo (HR ajustado 5,32 – IC 95% 1,59-7,82), com a soropositividade anti-HCV (HR ajustado 1,97 – IC 95% 1,20-3,23), com o uso de esquemas terapêuticos altamente ativos (HAART) em menos de 50% do tempo de seguimento (HR ajustado 2,06 – IC 95% 1,19-3,58) e com a de carga viral do HIV durante o seguimento do estudo em valor igual ou superior a 100.000 cópias/mm³ (HR ajustado 2,11 – IC 95% 1,28-3,49).

TABELA 19. ANÁLISE MULTIVARIADA PELO MODELO DE RISCOS PROPORCIONAIS DE COX SEGUNDO OS FATORES PROGNÓSTICOS DE EVOLUÇÃO PARA O ÓBITO NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	HR ⁽¹⁾	IC 95% ⁽²⁾	Valor <i>p</i> ⁽³⁾
Menor número CD4+ (até o início do estudo)			
≥ 200 células/mm ³	1,00		
< 200 células/mm ³	2,46	(1,30-4,65)	0,006
Classificação CDC (início do estudo)			
A	1,00		
B ou C	5,32	(1,59-7,82)	0,007
Sorologia anti-HCV			
Negativa	1,00		
Positiva	1,97	(1,20-3,23)	0,007
Tempo em HAART⁽⁴⁾			
≥ 0,5	1,00		
< 0,5	2,06	(1,19-3,58)	0,010
Maior carga viral⁽⁵⁾			
< 100.000 cópias/mm ³	1,00		
≥ 100.000 cópias/mm ³	2,11	(1,28-3,46)	0,003

(1) *Hazard Ratio*

(2) Intervalo com coeficiente de confiança de 95%

(3) Teste de Wald

(4) Proporção do tempo de seguimento em terapia anti-retroviral altamente ativa

(5) Durante o seguimento do estudo

Em seguida, utilizando a mesma seqüência de procedimentos, mas dessa vez não incluindo a variável “Maior carga viral”, realizou-se um novo processo de modelagem. A retirada da variável acima citada foi justificada, uma vez que se observou um grande contingente de indivíduos com valores ausentes. Ressalte-se que, por ocasião do início do estudo, esse não era um procedimento rotineiro e universalmente disponível. Dessa forma, podemos observar pela tabela 20 que a evolução para o óbito por AIDS na população estudada manteve-se associada de forma independente em significância inferior a 5% com a raça negra (HR ajustado 1,50 – IC 95% 1,03-2,17), com menos de três anos de escolaridade formal (HR ajustado 1,90 – IC 95% 1,12-3,25), com os linfócitos CD4+ em número inferior a

200 células/mm³ até o início do estudo (HR ajustado 4,44 – IC 95% 2,70-7,31), com a classificação CDC em categoria B ou C no início do estudo (HR ajustado 3,63 – IC 95% 1,54-8,56), com a soropositividade anti-HTLV-I (HR ajustado 1,95 – IC 95% 1,08-3,52), com a soropositividade anti-HCV (HR ajustado 1,76 – IC 95% 1,20-2,60) e com o uso de esquemas terapêuticos altamente ativos (HAART) em menos de 50% do tempo de seguimento (HR ajustado 2,36 – IC95% 1,61-3,45).

TABELA 20. ANÁLISE MULTIVARIADA PELO MODELO DOS RISCOS PROPORCIONAIS DE COX PARA AS VARIÁVEIS EXPLICATIVAS DA EVOLUÇÃO PARA O ÓBITO NA POPULAÇÃO ESTUDADA DE 495 PORTADORES DO HIV, SANTOS – 1997-2002

Variável	HR ajustado ⁽¹⁾	IC 95% ⁽²⁾	Valor de p ⁽³⁾
Raça			0,035
Não negra	1,00		
Negra	1,50	(1,03-2,17)	
Escolaridade			0,018
≥ 3 anos	1,00		
< 3 anos	1,90	(1,12-3,25)	
Menor número CD4+ (até o início do estudo)			<0,001
≥ 200 células/mm ³	1,00		
< 200 células/mm ³	4,44	(2,70-7,31)	
Classificação CDC (início do estudo)			0,003
A	1,00		
B ou C	3,63	(1,54-8,56)	
Sorologia anti-HTLV			0,028
Negativa	1,00		
Positiva - HTLV-I	1,95	(1,08-3,52)	
Sorologia anti-HCV			0,004
Negativa	1,00		
Positiva	1,76	(1,20-2,60)	
Tempo em HAART⁽⁴⁾			<0,001
≥ 0,5	1,00		
< 0,5	2,36	(1,61-3,45)	

(1) *Hazard Ratio* ajustado

(2) Intervalo com coeficiente de confiança de 95%

(3) Teste de Wald

(4) Proporção do tempo de seguimento em terapia anti-retroviral altamente ativa

5. DISCUSSÃO

Como forma de introdução ao tópico da discussão e, independentemente dos aspectos metodológicos, vale tecer alguns comentários. A grande dificuldade de se desenvolver estudos de sobrevida reside no fato de que o tempo de vida das pessoas, em última análise, é a resultante da interação de uma complexa rede de fatores que exercem influência diferenciada em uma população. Alguns desses fatores são de maior abrangência populacional, outros de ocorrência individual ou mais restrita. Alguns fatores, quando presentes, provocam impacto de maior intensidade na sobrevida, enquanto outros exercem um efeito desprezível. Um dos grandes desafios reside, então, na identificação das variáveis, às quais uma determinada população esteja sujeita a maior probabilidade de exposição, bem como que se reconheçam aquelas cujo efeito se dará em maior intensidade tanto no sentido favorável quanto desfavorável à sobrevida. A investigação acerca dos fatores que interferem na vida de uma população específica propicia, não apenas um conhecimento mais aprofundado dos mecanismos causais dos agravos à saúde, como também favorece a implementação de medidas de intervenção em todos os níveis de prevenção. Permite ainda que se estabeleçam prioridades na aplicação dos recursos, via de regra limitados, tanto no campo da pesquisa quanto nos programas

de intervenção. Cabe ressaltar que as medidas de reconhecimento desses fatores e sua prevenção têm a função não só de aumentar o tempo de sobrevivência propriamente dito, como também a de implementar a qualidade de vida dessas pessoas.

Pode-se afirmar, sem a menor dúvida, que a AIDS deve ser considerada como um dos piores flagelos da história da humanidade. A Organização Mundial da Saúde estima um contingente de 2,5 a 3,5 milhões de mortes por AIDS no mundo em 2003, com uma maior concentração nos países do terceiro mundo, sobretudo no continente africano e com conseqüências humanas e econômicas incalculáveis (UNAIDS, 2003). No Brasil, foram registrados cerca de 113.000 óbitos por AIDS entre 1987 e 1999, dos quais 78% ocorreram no sexo masculino e 90% na faixa etária economicamente produtiva, entre 20 e 49 anos (FONSECA; BARREIRA, 2001). Embora as ações programáticas governamentais, com ênfase na organização de uma rede de atendimento e na oferta universal dos medicamentos anti-retrovirais, tenham acarretado um dramático declínio na mortalidade proporcional, a AIDS persiste como um grave problema de saúde pública. GOTLIEB et al. (2002) registram uma melhora na redução da esperança de vida ao nascer, causada pela AIDS no município de São Paulo, de 1,04 e 0,44 ano, respectivamente, em homens e mulheres, em 1996, para 0,58 e 0,29 ano em 2000. Ainda assim a AIDS foi responsável por 1,41% do total de mortes em 2000.

Para uma melhor avaliação e análise da sobrevivência de pacientes com HIV/AIDS é fundamental que se considerem os elementos que fazem parte da intrincada rede de fatores que exercem influência na patogenia da infecção pelo

HIV. Ressalte-se que tais elementos são tanto de natureza biológica como não biológica, sendo que seus mecanismos de atuação nem sempre são bem definidos.

O evento biológico básico que mais se destaca, como ponto de partida para uma melhor compreensão das conseqüências patogenéticas do HIV, é o profundo estado de imunodeficiência que resulta dessa infecção no ser humano hospedeiro, ao longo do tempo. Em última análise, a discussão dos fatores prognósticos para a sobrevivência de indivíduos portadores do HIV é conseqüência do entendimento de como esses fatores interagem no sentido de favorecer ou dificultar o desenvolvimento desse estado de imunodeficiência.

O ciclo replicativo do HIV ocorre de forma mais eficiente em células imunológicas ativadas e o HIV induz à ativação do sistema imunológico, favorecendo a própria replicação. Dessa forma, a intensidade de sua viremia representa um papel central na patogenia dessa infecção retroviral (LEVY, 1998). Diversos estudos indicam que a intensidade da replicação *in vivo* do HIV está associada à estimulação antigênica de linfócitos periféricos. Nesse sentido, observa-se em indivíduos portadores do HIV com outras infecções concomitantes ou submetidos à estimulação imunológica por ocasião de imunizações, um transitório ou duradouro estado de ativação imunológica que se correlaciona a um aumento variável da viremia plasmática do HIV (O'BRIEN et al., 1995; BRICHACEK et al., 1996). Nesse contexto, as co-infecções do HIV com o HTLV-I e com o HTLV-II podem ser encaradas como modelo de mecanismo duradouro de ativação imunológica antígeno-específica de linfócitos T periféricos.

5.1. Sobrevida e marcadores de progressão

As estratégias atuais para a indicação do tratamento anti-retroviral, bem como o seu monitoramento, estão alicerçadas em uma análise de vantagens e desvantagens desse tratamento, na dependência, sobretudo, da combinação dos marcadores clínicos e laboratoriais de progressão da doença. Esses são representados, primariamente, pela ocorrência de infecções ou neoplasias oportunistas, como também pela quantificação de linfócitos T CD4+ no sangue periférico e, de forma acessória, pela quantificação plasmática do RNA-HIV, conhecida como carga viral.

A análise da variável “Maior carga viral”, como marcador de progressão neste trabalho, requer consideração à parte. Embora a avaliação desse parâmetro no Centro de Referência em AIDS de Santos tenha sido conduzida pela orientação normativa do Ministério da Saúde, a frequência em que tais exames foram realizados variou bastante de paciente para paciente. Uma vez que a disponibilização rotineira da quantificação do RNA-HIV plasmático ocorreu apenas a partir de 1999, 25,6% dos pacientes não dispunham de valores mensurados dessa análise laboratorial e seriam, portanto, excluídos da análise multivariada. Assim sendo, tendo em vista a relevância de uma variável para a avaliação da carga viral, optou-se pela realização da análise multivariada em dois modelos, incluindo ou não essa variável na modelagem. Entretanto, pelos motivos acima expostos, o resultado final assumido para o presente estudo, foi aquele construído sem a inclusão da

variável de carga viral. O modelo com essa variável foi unicamente mencionado nas considerações sobre a própria carga viral.

Com relação aos marcadores de progressão, os resultados observados no presente trabalho são consistentes com as indicações esperadas de uma menor sobrevida, e apontam no sentido de um prognóstico mais reservado para os pacientes que se encontravam, ao início do estudo, em fases mais avançadas da doença, de acordo com esses marcadores. Levando-se em consideração a forma de seleção da população estudada, isto é, a partir de uma coorte prevalente, a questão mais relevante, na avaliação das variáveis representativas desses marcadores de progressão, é a de proporcionar uma maior uniformização da população da coorte e, assim, possibilitar a comparação dos fatores prognósticos nos diferentes estratos evolutivos da AIDS.

Pelo modelo final assumido, sem a variável para a carga viral (tabela 20), a análise multivariada indicou uma maior probabilidade de evolução para o óbito nos indivíduos cujo menor número de linfócitos T CD4+ foi inferior a 200 células/mm³ no início do estudo (HR 4,44 – IC 95% 2,70-7,31) e naqueles que se encontravam nas categorias B ou C da classificação proposta pelos *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION* (1992), (HR 3,63 – IC 95% 1,54-8,56).

Com a inclusão da variável “Maior carga viral” (tabela 19), observou-se de forma independente uma maior probabilidade de evolução para o óbito nos indivíduos que, durante o seguimento, atingiram um número igual ou superior a 100.000 cópias/mm³ do RNA-HIV plasmático (HR 2,11 – IC 95% 1,28-3,46). Aqui

vale a pena ressaltar que, embora essa variável tenha sido considerada em termos de valor extremo, isto é, maior carga viral, ainda assim pode ter sofrido a interferência do tratamento anti-retroviral com a consequência de os resultados serem demasiadamente voláteis ao longo do tempo. Mesmo assim, nesse modelo, a análise multivariada manteve as variáveis "Tempo em HAART" (esquemas anti-retrovirais altamente ativos) e "Maior carga viral" associadas de forma independente à evolução para o óbito, em níveis estatisticamente significativos, fato esperado em face da plausibilidade biológica desses marcadores para uma população de portadores do HIV.

Medidas da quantificação do RNA plasmático do HIV têm sido indicadas como um marcador preditivo independentemente da queda do número de linfócitos T CD4+ periféricos e também, da progressão da AIDS. Para MELLORS et al. (1997), o melhor modelo preditivo para o desenvolvimento da AIDS e óbito por essa causa, foi obtido com base em um algoritmo que combinou valores basais de carga viral e de linfócitos CD4+. Segundo esse estudo, houve uma forte associação entre a carga viral e a subsequente queda na taxa de linfócitos CD4+. Além do mais, a associação de evolução para a AIDS foi mais forte com a carga viral plasmática do que com a taxa de linfócitos CD4+. ARNAOUT et al. (1999) quantificaram, através de fórmulas matemáticas, a relação entre a carga viral do HIV e a sobrevida. Os autores introduziram o conceito de constante viral, pelo qual, em um determinado momento, a sobrevida dos pacientes é determinada pela média dos valores de carga viral mensurados durante o curso da infecção pelo HIV.

Com relação ao marcador imunológico, EGGER et al. (2002) consideraram que, para o início da terapia anti-retroviral, os linfócitos CD4+ em número inferior a 200 células/mm³ se constituíam no marcador dominante. Em um estudo prospectivo multicêntrico em oito cidades dos Estados Unidos, PALLELA JR. et al. (2003) utilizaram o número de linfócitos T CD4+ como o marcador da progressão e indicaram uma maior sobrevida para aqueles pacientes que iniciaram a terapia anti-retroviral com valores entre 201 e 350 células/mm³. Indicaram também, de forma controversa, um possível benefício na sobrevida para aqueles indivíduos que iniciaram o tratamento com valores superiores a 350 células/mm³.

Em um estudo recente, GESKUS et al. (2003) propuseram um novo modelo para estimar a probabilidade de progressão e óbito por AIDS com base em uma coorte de homossexuais masculinos sorocidentes para o HIV. Nesse estudo, o número de linfócitos CD4+ e a carga viral também se evidenciaram como as variáveis com os maiores valores preditivos e atuaram de forma estatisticamente independente. Os autores registraram que, em contagens de linfócitos CD4+ acima de 250 células/mm³, o valor preditivo da progressão aumenta de forma importante com a observação da presença do fenótipo formador de sincício do HIV. Sugerem, então, que os serviços de atendimento para portadores do HIV incorporem a realização da fenotipagem do HIV para compor a decisão de início da terapia anti-retroviral. De forma interessante, o referido estudo considerou que não houve perda significativa quando não se incorporou o tempo desde a soroconversão no algoritmo proposto.

Uma outra maneira de uniformizar a população de uma coorte prevalente para a comparação de fatores prognósticos pode ser considerada por meio do ajuste pela data do diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV. Nesse sentido, o tempo decorrido a partir da confirmação sorológica dessa infecção tenderia a ser mais representativo do que aquele decorrente desde a infecção propriamente dita (CASCADE, 2000). No presente estudo, essa estratégia não se mostrou como uma forma eficiente de estratificação da coorte, o que pode ser verificado na tabela 11 e gráfico 10, pelo teste log-rank e pelas respectivas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier entre os indivíduos com diagnóstico sorológico até 1990, entre 1991 e 1993, e também entre 1994 e 1998 ($p=0,950$). Na verdade, observa-se dessa forma que, na população estudada, o diagnóstico sorológico não pode ser associado ao tempo de infecção. Os resultados sugerem que os indivíduos se submetem ao teste anti-HIV em momentos diversos da história natural da infecção, sendo comum, em nosso meio, a observação de pacientes cujo diagnóstico laboratorial é estabelecido apenas após o desenvolvimento de uma infecção oportunista. Esse fato ressalta a necessidade de um esforço conjunto no sentido de se elevar a percepção de risco de aquisição do HIV nos diferentes segmentos populacionais e de se conscientizar as pessoas para que, em tal condição, realizem mais precocemente o teste sorológico.

5.2. Sobrevida e as co-infecções do HIV com o HTLV-I e com o HTLV-II

De acordo com os fundamentos virológicos baseados em estudos *in vitro* e *in vivo*, tanto o HTLV-I quanto o HTLV-II, por meio de suas propriedades biológicas,

podem promover, em indivíduos co-infectados pelo HIV, a ativação da proliferação de linfócitos T periféricos, a indução direta da expressão e da replicação viral do HIV, além da possibilidade de aumento da patogenicidade do HIV. Portanto, esses fatos constituem a base teórica para a realização de estudos que explorem a avaliação das consequências dessa combinação.

Paralelamente, as formas comuns de aquisição concorrem para que haja uma sobreposição de populações expostas a esses retrovírus. Assim, a observação nos estudos de prevalência e na prática clínica, de um contingente significativo de portadores do HIV co-infectados com o HTLV-I ou com o HTLV-II, representa motivo da maior relevância para o melhor entendimento das condições que exercem influência no curso evolutivo de pacientes com HIV/AIDS.

Uma questão importante que se coloca em relação ao estudo diz respeito à possibilidade de se considerar as infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II, na avaliação das consequências causadas pelos mesmos na progressão da AIDS, na condição de mecanismos patogénéticos equivalentes. É fato que esses retrovírus fazem parte do mesmo gênero, possuem estruturas genômicas, biologia e ciclo replicativo altamente relacionados. A infecção pelo HTLV-II também induz à proliferação espontânea de linfócitos T periféricos, embora em menor intensidade que a infecção pelo HTLV-I. Entretanto, enquanto o HTLV-I infecta predominantemente linfócitos T CD4+, o HTLV-II demonstra um tropismo predominante por linfócitos T CD8+, o que pode indicar uma base patogénética pelo menos em parte diferenciada em relação à co-infecção com o HIV.

Os estudos descritos na literatura científica que avaliam o efeito da associação do HTLV ao HIV são, em geral, realizados em populações em que se observa o predomínio de um dos tipos do HTLV e, portanto, são estudos que analisam as conseqüências isoladas dessa interação com o HIV. A população de base do presente estudo exibe, nas mesmas condições de observação, uma soroprevalência de 6,0% de infecção pelo HTLV-I e de 7,4% pelo HTLV-II, o que permite uma avaliação individualizada e concomitante dessa combinação de fatores. A análise univariada dos indivíduos da população estudada evidenciou uma associação estatisticamente significativa de menor tempo de evolução para o óbito nos indivíduos co-infectados tanto pelo HTLV-I (HR 2,23 – IC 95% 1,30-3,82) quanto pelo HTLV-II (HR 2,41 – IC 95% 1,48-3,92). Entretanto, a análise multivariada revelou uma associação estatisticamente significativa de menor sobrevida somente com a infecção pelo HTLV-I (HR ajustado 1,95 – IC 95% 1,08-3,52). Na análise multivariada, a infecção pelo HTLV-II deixou de exibir associação significativa com o mesmo desfecho de tempo de óbito por AIDS. Uma explicação para esse acontecimento está fundamentada nos mecanismos fisiopatológicos anteriormente descritos e reside no fato de que, nas condições do presente estudo, a infecção pelo HTLV-I possa estar, de fato, intensificando a progressão da infecção pelo HIV para o óbito.

Passaremos a analisar, como forma de tornar a discussão mais clara, inicialmente a literatura no que concerne aos eventuais efeitos do HTLV-I na evolução da infecção pelo HIV. BARTHOLOMEW et al. (1987), embora em uma amostra reduzida, relataram um significativo aumento do risco para o desenvolvimento da AIDS em homossexuais masculinos co-infectados com o HIV e

o HTLV-I em Trinidad. LEFRÈRE et al. (1990) relataram um caso de co-infecção em que houve uma rápida progressão para a fase de AIDS. GOTUZZO et al. (1992) descreveram, em um estudo retrospectivo, que num grupo de homens portadores do HIV, no Peru, cuja aquisição ocorreu pela via sexual, a sobrevida após a instalação da doença foi menor naqueles duplamente infectados por HTLV, não discriminados por laboratório se pelo HTLV-I ou pelo HTLV-II. Em um estudo transversal no Brasil, SCHECHTER et al. (1994) observaram que indivíduos co-infectados pelo HIV com o HTLV-I se mostraram em estágio clínico evolutivo da infecção pelo HIV significativamente mais avançado, embora tivessem um número médio maior de linfócitos CD4+ periféricos. Os autores sugerem que a co-infecção entre o HIV e o HTLV-I possa proporcionar uma proliferação de células CD4+ estimuladas de forma inespecífica, mas que esses linfócitos possam não ser imunologicamente competentes. Estudo de sobrevida em pacientes com AIDS realizado em 1996 na Guiana Francesa mostrou que a mediana de sobrevida foi de 2,6 meses no grupo co-infectado com o HTLV-I, comparada a 14,3 meses nos indivíduos sem a infecção pelo HTLV-I. A análise multivariada indicou uma associação significativa e independente entre menor sobrevida com a idade de 45 anos ou mais, com número células de CD4+ inferior a 100 células/mm³, e com a infecção pelo HTLV-I. O autor reforça a impressão de que haja uma dissociação clínico-imunológica nesses pacientes co-infectados (SOBESKY et al., 2000). Na mesma direção, BRITES et al. (2001) em um estudo de caso-controle, realizado em 198 portadores do HIV na Bahia, com pareamento pela data do diagnóstico dessa infecção, observaram que a co-infecção foi associada ao sexo feminino e à exposição parenteral. Nesse estudo, os portadores do HIV co-infectados pelo HTLV-I foram associados de forma significativa a uma menor probabilidade de estar vivos

e apresentaram uma sobrevida de 1849 dias contra 2430 dias nos indivíduos infectados somente pelo HIV.

Acompanhando portadores do HIV na Martinica, CHAVANCE et al. (1995), após o ajustamento de variáveis de confusão, sugerem que a infecção por HTLV-I, adquirida na idade adulta, seria apenas a representação de um marcador de risco comportamental e que esse fato por sua vez estaria associado a maior tempo de infecção pelo HIV ou à exposição a múltiplas doenças de transmissão sexual ou sanguínea. Estudo de caso-controle com amostras estocadas de 27 indivíduos co-infectados por HIV-1 e HTLV-I comparados a 99 infectados somente com o HIV não encontrou diferença significativa nas cargas virais entre os dois grupos, sugerindo que, se existe algum efeito *in vivo* do HTLV-I na expressão do HIV, este deve ser de pequena intensidade (HARRISON et al., 1997).

Em relação aos estudos que têm por finalidade a avaliação dos efeitos da co-infecção pelo HIV-1 e pelo HTLV-II, a maioria dos trabalhos utilizou grupos de usuários de drogas endovenosas, uma vez que, caracteristicamente, observam-se altas taxas de prevalência da infecção pelo HTLV-II nessa população nos Estados Unidos e em países da Europa. PAGE et al. (1990), em estudo prospectivo com usuários de drogas endovenosas, relataram que os indivíduos co-infectados pelo HIV e pelo HTLV-I/II apresentaram um maior risco de evoluir para o óbito no período do seguimento. GOEDERT et al. (2001) compararam as estatísticas de mortalidade de usuários de drogas endovenosas inscritos em programas de tratamento por metadona nos Estados Unidos, durante um período de seguimento potencial de 7 a 12 anos, e não acharam qualquer evidência de que o HTLV-II

aumentasse o risco de óbito por qualquer causa, mesmo na presença do HIV. Em um estudo realizado na Itália, 145 usuários de drogas endovenosas portadores do HIV (dos quais 22 eram co-infectados pelo HTLV-II) foram acompanhados entre 1984 e 1990. Em que pese o número limitado de indivíduos estudados, os autores não identificaram diferença significativa na taxa de queda dos linfócitos CD4+ ou nos parâmetros clínicos de progressão da AIDS (VISCONTI et al., 1993). Em um estudo longitudinal, em quatro coortes de usuários de drogas, cujas datas de soroconversão para o HIV eram conhecidas, HERSHOW et al. (1996), também em usuários de drogas endovenosas, observaram que os dados observados sugeriam uma ausência de efeito da infecção pelo HTLV-I sobre a progressão da infecção pelo HIV. ZEHENDER, G et al. (2002), estudando 1152 portadores do HIV sem AIDS confirmada, selecionados aleatoriamente no ambulatório do Instituto de Doenças Infecciosas e Tropicais da Universidade de Milão, encontraram 95 (8,2%) co-infectados pelo HTLV-II. Desses, em um estudo longitudinal, os autores acompanharam, por uma média de 28,5 meses, 30 indivíduos co-infectados pelo HTLV-II, comparando-os com 60 indivíduos infectados somente pelo HIV. Não observaram diferenças significativas na taxa de queda dos linfócitos T CD4+, na progressão ou na mortalidade por AIDS. De forma interessante, os autores relataram um maior risco para o desenvolvimento de neuropatia periférica na população dos co-infectados pelo HTLV-II (HR 3,3 – IC 95% 1,3-8,0).

Verificamos que, em relação à co-infecção entre o HIV e o HTLV-I os estudos acima descritos são contraditórios, com limitações metodológicas de delineamentos transversais e/ou amostras reduzidas. Assim sendo, podemos considerar que o presente trabalho, por meio de um delineamento de

acompanhamento longitudinal e com um número significativo de participantes, possa contribuir para reforçar o conceito de um efeito desfavorável da infecção pelo HTLV-I na progressão da infecção pelo HIV até o óbito em decorrência da AIDS.

Por outro lado, os estudos referentes à co-infecção entre o HIV e o HTLV-II apresentam delineamentos bem elaborados e resultados mais consistentes. Nesse sentido, o presente trabalho reforça a noção de uma base patogénica diferenciada da infecção pelo HTLV-I em comparação à infecção pelo HTLV-II sobre a infecção pelo HIV, não tendo sido evidenciadas, da mesma forma, conseqüências desfavoráveis na progressão para o óbito pela AIDS, quando em análise multivariada. Uma explicação que pode ser considerada é que, além do menor potencial patogénico da infecção pelo HTLV-II, a falta da associação significativa dessa infecção na análise multivariada poderia ainda ser decorrente da forte associação da mesma ao uso de drogas endovenosas e à soropositividade anti-HCV, podendo, nesse sentido, ter representado uma variável de confusão.

Os dados apresentados destacam a importância da associação das co-infecções pelo HTLV-I e/ou pelo HTLV-II em portadores do HIV e, com relação ao HTLV-I, da sua repercussão na sobrevivência dos mesmos. Reforçam, assim, a importância da conduta de se monitorar essas infecções como parte dos procedimentos de rotina dos serviços de acompanhamento dos pacientes com HIV/AIDS (BRASIL, 2003).

5.3. Sobrevida e outros co-fatores

Os resultados da análise multivariada evidenciaram uma menor sobrevida em associação com características sugestivas de classes sociais menos favorecidas em duas variáveis sócio-demográficas, com indivíduos da raça negra (HR ajustado 1,50 – IC 95% 1,03-2,17) e com número inferior a três anos de escolaridade formal (HR ajustado 1,90 – IC 95% 1,12-3,25). Esse fato pode ser bem explicado pelas dificuldades gerais dos indivíduos com privações sócio-econômicas em manter um tratamento adequado, e representa um desafio aos serviços de atendimento aos portadores do HIV no contexto da tendência, observada em nosso país, de pauperização da epidemia da AIDS.

Em estudo multicêntrico recente conduzido em serviços de atendimento aos portadores do HIV/AIDS no Estado de São Paulo, inclusive no Centro de Referência em AIDS de Santos, LOPES (2003) analisou a vulnerabilidade de mulheres matriculadas nesses serviços e observou que as mulheres negras eram menos escolarizadas que as não negras, moravam em casas ou apartamentos com menor número de cômodos, apresentavam os menores rendimentos individuais e familiares e eram responsáveis pelos cuidados de um maior número de pessoas. Observou também que as mulheres mais escolarizadas apresentaram maior facilidade de entendimento das informações prestadas pelo médico infectologista, da mesma forma que tiveram mais freqüentemente as suas dúvidas solucionadas na conversa com esse especialista. Embora seja um estudo com desenho transversal, o mesmo

fornece uma interessante base racional para a observação de uma menor sobrevida entre os indivíduos de classe social menos favorecida.

Além da co-infecção pelo HTLV-I, o estudo mostrou uma associação estatisticamente significativa de menor sobrevida com a infecção concomitante com o vírus da hepatite C, aqui considerada pela soropositividade anti-HCV (HR ajustado 1,76 IC 95% – 1,20-2,60). De forma interessante, podemos observar que a associação do desfecho com o histórico de uso de drogas endovenosas, que foi significativa na análise univariada de Cox, não manteve a significância no modelo da análise multivariada. Tal fato pode ser explicado pela forte associação do uso de drogas endovenosas à hepatite C. Merece comentário o fato de que, com a entrada do “crack” em nosso meio, observou-se um declínio na prática do uso de drogas endovenosas e que a variável utilizada no presente estudo faz referência ao histórico dessa prática.

As consequências da co-infecção pelo HCV sobre a progressão e óbito de portadores do HIV, bem como a plausibilidade dessa associação, têm sido estudadas e apontam para resultados ainda não conclusivos. GREUB et al. (2000) também observaram uma maior morbidade e mortalidade nos indivíduos com essa co-infecção e indicaram, outrossim, uma associação independente com o uso de drogas endovenosas e a uma menor recuperação do número de linfócitos T CD4+. Os autores concluem que a infecção pelo HCV pode representar um fator biológico de maior patogenicidade para a infecção pelo HIV e também um marcador do uso de drogas endovenosas, que, por sua vez, pode constituir um fator comportamental relacionado à menor sobrevida. Em outro estudo, RACINAN et al. (2002)

observaram pacientes com HIV/AIDS em uso de terapia anti-retroviral combinada e indicaram que uma menor sobrevida foi associada à detecção sérica de aspartato amino transferase (AST) em concentração superior a 200 UI/l, mas não à infecção pelo HCV, considerando ser esse aspecto decorrente da hepatotoxicidade dos anti-retrovirais nos portadores de hepatite C.

Ainda com relação a marcadores de outras infecções, os pacientes com sorologia anti-HBc positiva, a associação de menor sobrevida, que foi significativa na análise univariada, deixou de sê-lo na análise multivariada, da mesma forma que a sorologia anti-Treponema positiva com significância marginal na análise univariada foi mantida na modelagem da análise multivariada e não atingiu o nível de 5% de significância. As sorologias anti-HBc e anti-Treponema utilizadas são marcadores de memória imunológica e não representam necessariamente a hepatite B e a sífilis em atividade. Por outro lado, esses marcadores sorológicos podem ser considerados como marcadores de prática sexual de risco, que, por sua vez, não apresentou associação significativa com o tempo de evolução para o óbito no presente trabalho.

Desde o final da década de 70, período em que foram descritos os primeiros casos de AIDS, o mundo assistiu à vertiginosa disseminação dessa pandemia em um cenário, em que, a partir do reconhecimento das primeiras doenças oportunistas, os indivíduos afetados caminhavam rápida e inexoravelmente para o desfecho fatal. Se por um lado ainda nos dias de hoje as perspectivas de uma cura radical, não obstante, estão longe de se concretizar, pode-se considerar, sem sombra de dúvida que, a partir de 1996, os países que adotaram como padrão de tratamento a utilização da terapêutica anti-retroviral, em esquemas combinados de pelo menos

três medicamentos, puderam observar uma modificação radical desse panorama, com um significativo incremento no tempo de sobrevida dos pacientes e principalmente a conseqüente melhora de sua qualidade de vida.

Embora o propósito do presente estudo não tenha sido o de avaliar o efeito dos diversos medicamentos e combinações possíveis de anti-retrovirais atualmente disponíveis, para uma análise mais consistente das variáveis de interesse primário, reputou-se importante considerar de alguma forma a influência do tratamento anti-retroviral. Optou-se por incluir a variável da proporção do tempo de seguimento em que o paciente fez uso dos esquemas altamente ativos (HAART), combinação de pelo menos três medicamentos, de acordo com os conceitos explicitados no capítulo da metodologia. Ressalte-se ainda que foi considerada a intenção de tratamento, não tendo sido observada a adesão e o correto uso dessas medicações.

Em trabalho recentemente publicado, MARINS et al. (2003) avaliaram 2.821 casos de AIDS de 18 cidades do Brasil. Observaram uma sobrevida média de 18 meses para os pacientes que foram diagnosticados em 1995 e de 58 meses para aqueles que o foram a partir de 1996. Concluíram que a principal causa do aumento da sobrevida na população estudada foi decorrente do livre acesso universal aos esquemas anti-retrovirais potentes a partir de 1996.

A análise multivariada pelo modelo dos riscos proporcionais de Cox, em nosso estudo, mostrou-se coerente com os resultados acima descritos, tendo sido observada uma probabilidade maior de evolução para o óbito, nos indivíduos que fizeram uso dos esquemas altamente ativos em menos de 50% do tempo de

seguimento (HR ajustado 2,36 – IC 95% 1,61-3,45). Assim, mesmo levando-se em consideração as limitações da análise dessa variável, pode-se concluir que a resultante dessa abordagem, com todas as suas interferências, foi favorável para a população do presente estudo.

5.4. Sobre a incidência das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II

Com relação à incidência das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II no presente estudo, em face do reduzido número de eventos dessa natureza identificados, teceremos apenas comentários descritivos sobre os dados observados. De acordo com o algoritmo diagnóstico proposto, das 226 amostras retestadas, três delas identificaram soroconversão, sendo duas de infecção para o HTLV-I e uma para o HTLV-II. Esses indivíduos foram retirados do banco de dados para fins de análise da sobrevida.

Quando reavaliarmos os resultados dos testes sorológicos obtidos no estudo transversal preliminar ao início do seguimento da coorte, verificamos que tais pacientes já apresentavam resultados reagentes em pelo menos um dos testes de triagem pelo método imunoenzimático. Uma das amostras já apresentava padrão diagnóstico de infecção pelo HTLV-II e passou neste estudo a exibir padrão de infecção concomitante pelo HTLV-I e pelo HTLV-II. As outras duas amostras evidenciavam padrão de reatividade indeterminado ao teste confirmatório pelo método de *Western blot* (com detecção somente de anticorpos anti-GD21 na primeira, e anti-GD21 com anti-P24 na segunda) e soroconverteram, durante o

seguimento da coorte, respectivamente, para o HTLV-II e para o HTLV-I. Tais dados sugerem, portanto, a possibilidade de que esses pacientes já poderiam estar infectados e em processo de viragem sorológica naquele período. A indisponibilidade de células mononucleares periféricas coletadas na ocasião impossibilitou a confirmação dessa hipótese, por meio da amplificação de seqüências de DNA pró-viral de HTLV.

Estudos anteriores sobre a incidência das infecções por esses retrovírus sugerem que as infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II sejam mais antigas e menos eficientemente transmitidas que a infecção pelo HIV. O exame de soros estocados de usuários de drogas da costa leste dos Estados Unidos indicou que, nas décadas de 60 e 70, ao contrário do HIV, o HTLV-II já estava presente nessa população e vem-se mantendo em taxas estáveis (BIGGAR et al., 1991; BEILKE, 1993). KHABBAZ et al. (1991), analisando os fatores de risco associados à infecção pelo HTLV-II, tais como idade mais avançada e particularidades da prática do uso de drogas endovenosas desde 1978, sugerem, na ocasião, uma baixa transmissão. Ainda em usuários de drogas endovenosas em prática ativa, VLAHOV et al. (1995) determinaram a taxa de incidência da infecção pelo HTLV-II em 0,7/100 pessoas-ano. VAN VELDHUISEN et al. (2003), estudando indivíduos sexualmente ativos na Jamaica, país com alta endemicidade para o HTLV-I, observaram, em oito anos de seguimento, uma taxa de incidência da infecção pelo HTLV-I de 1,2/1000 pessoas-ano para homens e de 3,2/1000 pessoas-ano para mulheres.

Assim sendo, ao longo do seguimento da coorte do presente estudo, caracterizamos de forma incontestável uma única infecção pelo HTLV-I, em um

paciente do sexo masculino, de 54 anos de idade, com histórico de uso de drogas endovenosas e atividade homossexual, previamente infectado pelo HTLV-II e pelos vírus das hepatites B e C. O paciente afirmou que, embora tenha interrompido a prática do uso de drogas endovenosas, manteve relacionamentos homossexuais desprotegidos no período do seguimento. Evidenciou-se assim, nessa população, uma baixa circulação do HTLV-I e do HTLV-II. Nesse sentido e ainda como informação complementar, pudemos observar, na tabela 4, que a prevalência das infecções pelo HTLV-I ou HTLV-II é significativamente menor nos indivíduos com diagnóstico sorológico anti-HIV entre 1994 e 1997 quando comparada às do período até 1990 (OR 0,29 – IC 95% 0,15-0,58). Ressalte-se que a população em apreço está submetida às orientações sistemáticas de medidas de barreira e de redução de danos nas diversas modalidades de atendimento do Centro de Referência em AIDS de Santos.

5.5. Validade e limitações do estudo

Um dos aspectos que requerem atenção na análise do estudo se prende ao fato de ter sido este constituído por uma coorte prevalente de portadores do HIV, isto é, por indivíduos selecionados e acompanhados a partir do estudo transversal anteriormente descrito. Nesse sentido, a duração do tempo em que os mesmos estão infectados pelo HIV é diversa e impossível de ser determinada com exatidão. Dessa forma constatamos que, no momento inicial do seguimento do estudo, os pacientes se encontram em diferentes posições na linha de tempo da história natural da infecção pelo HIV. O delineamento ideal para esse tipo de estudo seria o

de selecionar os pacientes a partir do momento da infecção pelo HIV, avaliando-se a associação entre as diversas variáveis prognósticas e o tempo para a ocorrência do desfecho de óbito desde o momento da aquisição do HIV. A principal justificativa para a realização de um estudo de seguimento, a partir de uma coorte prevalente, diz respeito à possibilidade prática de sua realização, uma vez que são mais rápidos e menos dispendiosos, bem como, pela dificuldade característica para a identificação de indivíduos incidentes pelo HIV.

Outros autores em estudos relacionados com aspectos da história natural da infecção pelo HIV/AIDS além de outras doenças infecciosas desenvolveram pesquisas utilizando coortes prevalentes (FUSARO et al., 1993; GJERULDTSEN et al., 2001). GESKUS (2000) afirma que quando a utilização de uma coorte baseada no tempo desde a soroconversão não é possível, uma alternativa válida é a estimação desse tempo baseada em marcadores de progressão. Em uma coorte de indivíduos homossexuais masculinos na Holanda, o autor estudou a aplicação de um método não paramétrico baseado no primeiro número e em uma média condicional de linfócitos CD4+ e concluiu que a inclusão dos casos prevalentes aumentou substancialmente a qualidade dos dados.

Para que se faça uma adequada interpretação dos resultados do estudo é preciso levar em consideração a possibilidade de erros inerentes ao delineamento utilizado. Apesar dos evidentes progressos no tratamento dos pacientes com HIV/AIDS, com a conseqüente melhora da qualidade de vida e do tempo de sobrevivência dessa população, a eliminação definitiva do vírus ainda não foi conseguida e a base dos mecanismos fisiopatológicos do HIV por meio dos quais se

observa um progressivo comprometimento do sistema imunológico do hospedeiro continua a mesma. Isso implica que a função do risco de evolução para o óbito aumenta com o decorrer do tempo, a partir da aquisição do HIV. Por esse aspecto, os tempos de sobrevida dos portadores do HIV em coortes prevalentes tendem a ser menores que os observados nas coortes incidentes, o que limita a possibilidade de comparação direta dos tempos de sobrevida do presente estudo com aqueles observados em coortes incidentes.

Em relação à seleção da população estudada, uma possibilidade de erro está associada à diferença na duração prévia das infecções pelos retrovírus. Considerando uma maior função de risco para o desfecho de óbito entre os co-infectados pelo HIV e pelo HTLV-I\II, é plausível que no momento da seleção dos pacientes da coorte prevalente, um maior contingente de indivíduos co-infectados tenha evoluído para o óbito antes da seleção, ou, dito de outra forma, um maior contingente de pacientes infectados somente pelo HIV tenha sobrevivido. Assim, pode-se constatar que esse último grupo tende a apresentar um maior tempo de infecção pelo HIV, e que, por essa função, o seu risco de óbito tende a ser maior. Em consequência, o erro relacionado com essa fonte, acarreta a possibilidade de diminuição da magnitude estimada das diferenças entre os dois grupos, e com a modificação da estimativa do risco relativo ocorrendo em direção à unidade. Segundo BROOKMEYER et al. (1987), a validade é mantida, uma vez que o efeito dessa fonte de erro não é suficiente para reverter a direção da estimativa do risco relativo.

O presente trabalho procurou apresentar uma análise de sobrevida com interesse primário no efeito das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II no contexto de outras co-variáveis selecionadas e reputadas relevantes. Entretanto, como já foi exposto, o objeto do estudo é passível de ser apreciado sob diversos ângulos. Por mais cuidadoso que possa ser o desenho de um estudo de sobrevida, será sempre possível cogitar de outras variáveis que, apesar de não consideradas na análise, poderiam eventualmente interferir nos resultados. Assim, por exemplo, poderiam ser citados estudos relacionados com marcadores genéticos de receptores de quimiocinas, embora estes apresentem resultados contraditórios. Em um estudo internacional de meta-análise, IOANNIDIS et al. (2001) concluem que os alelos *CCR5-Δ32* e *CCR2-64I* conferem um forte efeito protetor da progressão da infecção pelo HIV, enquanto os homozigotos para *SDF-1 3'A* não demonstram evidências de qualquer proteção.

Por outro lado, WILLIAMS et al. (2004), em recente estudo multicêntrico conduzido em uma coorte soroincidente de indivíduos homossexuais masculinos portadores do HIV, observaram uma alta prevalência de co-infecção por um flavivírus, semelhante ao vírus da hepatite C, o GBV-C. De forma intrigante, esse trabalho oferece uma forte evidência de que a co-infecção por GBV-C possa estar associada ao prolongamento da sobrevida de portadores do HIV. A razão da proteção dessa associação não está bem esclarecida. Entretanto, POMERANTZ; NUNNARI (2004) apontam para a possibilidade de uma interferência viral direta com uma alteração no perfil das citocinas dos pacientes duplamente infectados.

Por fim, vale destacar a possibilidade de um atributo de psicossocial interferir na sobrevida dos portadores do HIV, como avaliado no estudo de YOUNG et al. (2004), cujos resultados demonstram que as pessoas com relacionamentos afetivos estáveis evidenciam uma menor taxa de progressão da doença ou de óbito. Os autores especulam que as pessoas com relacionamentos afetivos estáveis estariam associadas a menor frequência de depressão e com possibilidade de maior adesão aos tratamentos anti-retrovirais.

6. CONCLUSÕES

Os resultados da análise multivariada pelo modelo dos riscos proporcionais de Cox indicaram que a infecção pelo HTLV-I foi associada de forma significativa e independente a um menor tempo de sobrevida para os pacientes de uma coorte de portadores do HIV acompanhados em Santos-SP, no período de 1997 a 2002, configurando-se, portanto, como um fator prognóstico negativo para essa população.

Por outro lado, os dados do estudo mostraram que a infecção pelo HTLV-II, embora tenha evidenciado, em análise univariada, associação significativa com menor tempo de evolução para o óbito, após o ajuste com outras co-variáveis, não se constituiu um fator prognóstico significativo para a mesma população.

Os dados reforçam que os serviços especializados de atendimento aos portadores do HIV/AIDS devem incluir entre suas atividades, o monitoramento das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II como rotina.

Os resultados confirmaram um menor tempo de sobrevida para aqueles em estágio mais avançado da doença, os quais foram identificados pelos marcadores de progressão constituídos pelo menor número de linfócitos T CD4+ periféricos e pela classificação proposta pelos *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION* de 1993, no início do estudo.

O presente estudo evidenciou ainda que os pacientes de classes sociais menos favorecidas, aqui retratados por indivíduos da raça negra e com tempo de escolaridade formal inferior a três anos, foram associados de forma significativa e independente a um menor tempo de sobrevivência. Os resultados reforçam a necessidade de que os serviços de atendimento aos portadores do HIV/AIDS estejam organizados para identificar condições sociais de risco, e que, no âmbito de suas atividades, devam elaborar estratégias para o enfrentamento dessas situações especiais.

A soropositividade anti-HCV também foi identificada como um fator prognóstico negativo, estando associada a um menor tempo de evolução para o óbito. Novos estudos devem aprofundar a abordagem da infecção pelo HCV enquanto co-fator para a evolução da infecção pelo HIV, que, tendo em vista as altas taxas de prevalência dessa co-infecção, requer a maior atenção.

O estudo confirma, de uma forma geral, a importância da terapêutica anti-retroviral na sobrevida dos pacientes com HIV/AIDS e fortalece a relevância das medidas de monitoramento e implementação da adesão dos pacientes aos tratamentos propostos.

O presente estudo destaca a complexidade de compreensão dos diversos aspectos que interferem na progressão da doença e na sobrevida dos portadores do HIV. Indica a necessidade de realização de novos estudos prospectivos em nosso meio considerando diferentes fatores e diferentes realidades e proporcionando a implantação de medidas de intervenção para a melhoria das condições de vida desses pacientes.

Os resultados do trabalho, nas condições em que o mesmo foi realizado, permitem sugerir, com limitações, a ocorrência de uma baixa taxa de incidência das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II na população estudada.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAUJO, A.; SHEEHY, N.; TAKAHASHI, H.; HALL, W.W. Concomitant infections with human immunodeficiency virus type 1 and human T-lymphotropic virus types 1 and 2. In: BROGDEN, K.A.; GAUTHMILLER, J.M. ed. **Polymicrobial Diseases**, Washington, ASM press, 2002. p. 75-97.

ARNAOUT, R.A.; LLOYD, A.; O'BRIEN, T.R.; GOEDERT, J.J.; LEONARD, J.M.; NOWAK, M.A. A simple relationship between viral load and survival time in HIV-1 infection. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 96, p. 11549-53, 1999.

BALLARD, D.W.; BÖHNLEIN, E.; LOWENTHAL, J.W.; WANO, Y.; FRANZA, B.R.; GREENE, W.C. HTLV-I Tax induces cellular proteins that activate the κ B element in the IL-2 receptor α gene. **Science**, v. 241, p. 1652-5, 1988.

BARRÉ-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J.C.; REY, F.; NUGEYRE, M.T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VEZINET-BRUN, F.; ROUZIOUX, C.; ROZENBAUM, W.; MONTAGNIER, L. Isolation of a T lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, p. 868-71, 1983.

BARTHOLOMEW, C.; BLATTNER, W.; CLEGHORN, F. Progression to AIDS in homosexual men co-infected with HIV-1 and HTLV-I in Trinidad. **Lancet**, v. 2, p. 1469, 1987 [letter].

BEILKE, M.A. Detection of HTLV-I/II antibodies in archival sera from 1960: New Orleans, LA. **Clin. Res.**, v. 41, p. 376A, 1993.

BENTWICH, Z.; MAARTENS, G.; TORTEN, D.; LAL, A.A.; LAL, R.B. Concurrent infections and HIV pathogenesis. **AIDS**, v. 14, p. 2071-81, 2000.

BESSINGER, R.; BEILKE, M.; KISSINGER, P.; JARROT, C.; TABAK, O.F. Retroviral coinfections at a New Orleans HIV outpatient clinic. **J. AIDS Hum. Retrovirol.**, v. 14, p. 67-71, 1997.

BIASUTTI, C.; JORGE, M.L.G.; LIMA, S.H.; KALLÁS, E.G.; SEGURADO, A.C. Immunophenotypic evaluation of CD4+ and CD8+ T lymphocytes in asymptomatic carriers of HTLV-I. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, v. 19, p. S43, 2003. Supplement.

BIGGAR, R.J.; BUSKELL-BALES, Z.; YAKSHE, P.N.; CAUSSY, D.; GRIDLEY, G.; SEEFF, L. Antibody to human retroviruses among drug users in three east coast american cities, 1972-1976. **J. Infect. Dis.**, v. 163, p. 57-63, 1991.

BÖHNLEIN, E.; SIEKEVITZ, M.; BALLARD, D.W.; LOWENTHAL, J.W.; RIMSKY, L.; BOGERD, H.; HOFFMAN, J.; WANO, Y.; FRANZA, B.R.; GREENE, W.C. Stimulation of the human immunodeficiency virus type 1 enhancer by human T-cell leukemia virus type I *tax* gene product involves the action of inducible cellular proteins. **J. Virol.**, v. 63, p. 1578-86, 1989.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Alternativas assistenciais à AIDS no Brasil: as estratégias e resultados para a implantação da rede de serviço de assistência especializada (SAE)**. 1998. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/udtv/bolepide/alternativas.htm>. Acesso em: 31 março 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Guia do manejo clínico do paciente com HTLV** Brasília, Normas e Manuais Técnicos, série A, n. 58, 2003. 52p.

- BRICHACEK, B.; SWINDELLS, S.; JANOFF, E.; PIRRUCCELLO, S.; STEVENSON, M.
Increased plasma human immunodeficiency virus type 1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. **J. Infect. Dis.**, v. 174, p. 1191-9, 1996.
- BRITES, C.; ALENCAR, R.; GUSMÃO, R.; PEDROSO, C.; NETTO, E.M.; PEDRAL-SAMPAIO, D.; BADARÓ, R. Co-infection with HTLV-1 is associated with a shorter survival time for HIV-1 infected patients in Bahia, Brazil. **AIDS**, v. 15, p. 2053-55, 2001.
- BROOKMEYER, R.; GAIL, M.H.; POLK, B.F. The prevalent cohort study and the acquired immunodeficiency syndrome. **Am. J. Epidemiol.**, v. 126, p. 14-24, 1987.
- CASCADE EUROPEAN COLLABORATIVE PROJECT Effect of ignoring the time of HIV seroconversion in estimating changes in survival over calendar time in observational studies: results from CASCADE. **AIDS**, v. 14, p. 1899-1906, 2000.
- CASCADE COLLABORATION Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. **Lancet**, v. 362, p. 1267-74, 2003.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance of definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR**, v. 41, n. RR-17, p. 1-19, 1992.
- CHANG, H.H.; MORSE, D.L.; NOONAN, C.; COLES, B.; MIKL, J.; ROSEN, A.; PUTNAM, D.; SMITH, P.F. Survival and mortality patterns of an acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) cohort in New York State. **Am. J. Epidemiol.**, v. 138, p. 341-9, 1993.

CHAVANCE, M.; NEISSON-VERNANT, C.; QUIST, D.; MONPLAISIR, M.; ARMENGAUD, B.; CHOUT, R. HIV/HTLV-I coinfection and clinical grade at diagnosis. **J. Acq. Immun. Defic. Synd. Hum. Retrovirol.** v. 8, p. 91-5, 1995.

CLEGHORN, F.R.; BLATTNER, W.A. Does human T-cell lymphotropic virus type I and human immunodeficiency virus type 1 coinfection accelerate acquired immunodeficiency syndrome? [Editorial]. **Arch. Intern. Med.**, v. 152, p. 1372-3, 1992.

CODESP – COMPANHIA DOCAS DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Porto de Santos – autoridade portuária: série histórica de movimento.** Disponível em: <http://www.portodesantos.com.br>. Acesso em: 04 abril 2004.

COHEN, O.J.; FAUCI, A.S. Pathogenesis and medical aspects of HIV-1 infection. In: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M., ed. **Fields virology**. 4th. ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 2043-94.

COFFIN, J.M. Structure and classification of retroviruses. In: LEVY, J.A. ed. **The Retroviridae**, New York, Plenum Press, v.1, 1992. p. 19-44.

COX, D.R. Regression models and life-tables. **J. R. Statist. Soc.**, v. 34, p. 187-202, 1972.

CROSS, S.L.; FEINBERG, M.B.; WOLF, J.B.; HOLBROOK, N.J.; WONG-STAAAL, F.; LEONARD, W.J. Regulation of the human interleukin-2 receptor, α chain promoter: activation of a nonfunctional promoter by the transactivator gene of HTLV-I. **Cell**, v. 49, p. 47-56, 1987.

CULLEN, B.R.; GREENE, W.C. Functions of the auxiliary gene products of the human immunodeficiency virus type 1. **Virology**, v. 178, p. 1-5, 1990.

DE ROSSI, A.; FRANCHINI, G.; ALDOVINI, A.; DEL MISTRO, A.; CHIECO-BIANCHI, L.; GALLO, R.C.; WONG-STAAAL, F. Differential response to the cytopathic effects of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) superinfection in T4+ (helper) and T8+ (supressor) T-cell clones transformed by HTLV-I. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 83, p. 4297-301, 1986.

DE ROSSI, A.; SAGGIORO, D.; CALABRÓ, M.L.; CENZATO, R.; CHIECO-BIANCHI, L. Reciprocal activation of human T-lymphotropic viruses in HTLV-I transformed cells superinfected with HIV-1. **J. Acq. Immun. Defic. Synd.**, v. 4, p. 380-85, 1991.

DOS ANJOS, R.M.P. **Sobrevida dos pacientes com AIDS na região de Sorocaba – SP. 1985-1997.** São Paulo, 2000. 118p. Tese (Doutorado) – Institutos de Pesquisa – SES, Instituto de Infectologia Emilio Ribas.

EGGER, M.; MAY, M.; CHÊNE, G.; PHILLIPS, A.N.; LEDERGERBER, B.; DABIS, F.; COSTAGLIOLA, D.; MONFORTE, A.D.; DE WOLF, F.; REISS, P.; LUNDGREN, J.D.; JUSTICE, A.C.; STASZEWSKI, S.; LEPORT, C.; HOGG, R.S.; SABIN, C.A.; GILL, M.J.; SALZBERGER B.; STERNE, J.A.C.; AND THE ART COHORT COLLABORATION Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. **Lancet**, v. 360, p. 119-29, 2002.

ETZEL, A.; SHIBATA, G.Y.; ROZMAN, M.; JORGE, M.L.S.G.; DAMAS, C.D.; SEGURADO, A.A.C. HTLV-1 and HTLV-2 infections in HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and risk factors. **J. Acq. Immun. Defic. Synd.**, v. 4, p. 380-85, 1991.

FONSECA, M.G.P.; BARREIRA, D. A evolução da mortalidade por AIDS no País, segundo sua distribuição geográfica. **AIDS Bol. Epidemiol.-PN/DST/ AIDS**, ano XIII, n. 3, 2001. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/final/sitebol/artigo2a.htm>. Acesso em: 10 abril 2004.

FRANCHINI, G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia lymphotropic virus type I infection. **BLOOD**, v. 86, p. 3619-39, 1995.

FUNDAÇÃO IBGE **Censo demográfico Brasil, 2000**. Disponível em: <http://www.censo.gov.br>. Acesso em: 04 abril 2004.

FUSARO, R.E.; NIELSEN, J.P.; SCHEIKE, T.H. Marker-depend hazard estimation: an application to AIDS. **Statist. Med.**, v. 15, p. 843-65, 1993.

GALLO, R.C.; SARIN, P.S.; GELMANN, E.P.; ROBERT-GUROFF, M.; RICHARDSON, E.; KALYANARAMAN, V.S.; MANN, D.; SIDHU, G.D.; STAHL, R.E.; ZOLLA-PAZNER, S.; LEIBOWITCH, J.; POPOVIC, M. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, p. 865-67, 1983.

GALLO, R.C.; SALAHUDDIN, S.Z.; POPOVIC, M.; SHEARER, G.M.; KAPLAN, M.; HAYNES, B.F.; PALKER, T.J.; REDFIELD, R.; OLESKE, J.; SAFAI, B.; WHITE, G.; FOSTER, P.; MARKHAM, P.D. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science**, v. 224, p. 500-3, 1984.

GALLO, R.C. A descoberta dos retrovírus causadores de câncer em seres humanos. **Caça ao vírus**, São Paulo, Siciliano, 1994. p. 67-129.

GALLO, R.C.; MONTAGNIER, L. The discovery of HIV as cause of AIDS. **N. Engl. J. Med.**, v. 394, p. 2283-5, 2003.

GJERULDSSEN, S.; ABDELNOOR, M.; OPJORDSMOEN, S.; MYRVANG, B. Death rates and causes of death in cohorts of serum hepatitis patients followed up for more than 20 years. **Epidemiol. Infect.**, v. 126, p. 89-96, 2001.

GESKUS, R.B. On the inclusion of prevalent cases in HIV/AIDS natural history studies through a marker-based estimate of time since seroconversion. **Statist. Med.**, v. 19, p. 1753-69, 2000.

- GESKUS, R.B.; MIEDEMA, F.A.; GOUDSMIT, J.; REISS, P.; SCHUITEMAKER, H.; COUTINHO, R.A. Prediction of residual time to AIDS and death based on markers and cofactors. **J. Acq. Immun. Defic. Synd.**, v. 32, p. 514-21, 2003.
- GOEDERT, J.J.; FUNG, M.W.; FELTON, S.; BATTJES, R.J.; ENGELS, E.A. Cause-specific mortality associated with HIV and HTLV-II infections among injecting drug users in the USA. **AIDS**, v. 15, p. 1295-302, 2001.
- GOFF, S.P. *Retroviridae: the retroviruses and their replication*. In: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M., ed. **Fields virology**. 4th. ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 1871-939.
- GOTLIEB, S.L.D.; DE CASTILHO, E.A.; BUCHALA, C.M.. O impacto da AIDS na esperança de vida, Brasil, 2000 **AIDS Bol. Epidemiol.-PN/DST/AIDS**, ano XVI, n. 1, 2002. Disponível em: http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/bol/_dezembro_2002/artigo2.asp. Acesso em: 10 abril 2004.
- GOTTLIEB, M.S. AIDS past and future, **N. Engl. J. Med.**, v. 344, p. 1788-91, 2001.
- GOTUZZO, E.; ESCAMILLA, J.; PHILLIPS, I.A.; SANCHEZ, J.; WIGNAL, F.S.; ANTIGONI, J. The impact of human T-lymphotropic virus type I/II infection on the prognosis of sexually acquired cases of acquired immunodeficiency syndrome. **Arch. Intern. Med.**, v. 152, p. 1429-32, 1992.
- GREEN, P.L.; CHEN, I.S.Y. Human T-cell leukemia virus types 1 and 2. In: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M., ed. **Fields Virology**, 4th. ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 1941-69.
- GREENE, W.C.; BÖHNLEIN, E.; BALLARD, W. HIV-1, HTLV-1 and normal T-cell growth: transcriptional strategies and surprises. **Immunol. Tod.**, v. 10, p. 272-8, 1989.

GREUB, G.; LEDERGERBER, B.; BATTEGAY, M.; GROB, P.; PERRIN, L.; FURRER, H.; BURGISSER, P.; ERB, P.; BOGGIAN, K.; PIFFARETTI, J-C.; HIRSCHL, B.; JANIN, P.; FRANCIOLI, P.; FLEPP, M.; TELENTI, A. FOR THE SWISS HIV COHORT STUDY. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV cohort study. **Lancet**, v. 356, p. 1800-5, 2000.

HARRINGTON JR, W.; SHEREMATA, W.; HJELLE, B.; DUBE, D.K.; BRADSHAW, P.; FOUNG, S.K.H.; SNODGRASS, S.; TOEDTER, G.; CABRAL, L.; POIESZ, B. Spastic ataxia associated with human T-cell lymphotropic virus type II infection. **Ann. Neurol.**, v. 33, p. 411-4, 1993.

HARRISON, L.H.; QUINN, T.C.; SCHECHTER, M. Human T cell lymphotropic virus type I does not increase human immunodeficiency virus viral load in vivo. **J. Infect. Dis.**, v. 175, p. 438-40, 1997.

HAYASHI, J.; KISHIHARA, Y.; YOSHIMURA, E.; FURUSYO, N.; YAMAGI, K.; KAWAKAMI, Y.; MURAKAMI, H.; KASHIWAGI, S. Correlation between human T-cell lymphotropic virus type I and *Strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 56, p. 71-5, 1997.

HERSHOW, R.C.; GALAI,N.; FUKUDA, K.; GRABER, J.; VLAHOV,D.; REZZA, G.; KLEIN, R.S.; JARLAIS, D.C.D.; VITEK, C.; KHABBAZ, R.; FREELS, S.; ZUCKERMAN, R.; PEZZOTTI, P.; KAPLAN, J.E. An international collaborative study of the effects of coinfection with human T-lymphotropic virus type II on human immunodeficiency virus type 1 disease progression in injection drug users. **J. Infect. Dis.**, v. 174, p. 309-17, 1996.

HJELLE, B.; APPENZELLER, O.; MILLS, R.; ALEXANDER, S.; TORREZ-MARTINEZ, N.; JAHNKE, R.; ROSS, G. Chronic neurodegenerative disease associated with HTLV-II infection. **Lancet**, v. 339, p. 645-6, 1992.

HÖLLSBERG, P.; HAFLER, D.A. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, p. 1173-82, 1993.

HOSHINO, H.; SHIMOYAMA, M.; MIWA, M.; SUGIMURA, T. Detection of lymphocytes producing a human retrovirus associated with adult T-cell leukemia by syncytia induction assay. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 80, p. 7337-41, 1983.

HOUAISS, A.; VILLAR, M.S.; FRANCO, F.M.M. **Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa**. Rio de Janeiro, Objetiva, 2001.

IJICHI, S.; MATSUDA, T.; MARUYAMA, I.; IZUMIHARA, T.; KOJIMA, K.; NIIMURA, T.; MARUYAMA, Y.; SONODA, S.; YOSHIDA, A.; OSAME, M. Arthritis in a human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) carrier. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 49, p. 718-21, 1990.

IJICHI, S.; RAMUNDO, M.B.; TAKAHASHI, H.; HALL, W.W. In vivo cellular tropism of human T cell leukemia virus type II (HTLV-II). **J. Exp. Med.**, v. 176, p. 293-6, 1992.

IOANNIDIS, J.P.A.; ROSEMBERG, P.S.; GOEDERT, J.J.; ASHTON, L.J.; BENFIELD, T.L.; BUCHBINDER, S.P.; COUTINHO, R.A.; ELGEN-OLSEN, J.; GALLART, T.; KATZENSTEIN, T.; KOSTRIKIS, L.G.; KUIPERS, H.; LOUIE, L.G.; MALLAL, S.A.; MARGOLICK, J.P.; MARTINEZ, O.P.; MEYER, L.; MICHAEL, N.L.; OPERSKALSKI, E.; PANTALEO, G.; RIZZARDI, P.; SCHUITEMAKER, H.; SHEPPARD, H.W.; STEWART, G.J.; THEODOROU, I.D.; ULLUM, H.; VICENZI, E.; VLAHOV, D.; WILKINSON, D.; WORKMAN, C.; ZAGURY, J.; O'BRIEN, T. FOR THE META-ANALYSIS OF HIV HOST GENETICS. Effects of CCR5-Δ32, CCR2-64I, and SDF-1 3'A alleles on HIV-1 disease progression: an international meta-analysis of individual-patient data. **Ann. Intern. Med.**, v.135, p. 782-95, 2001.

JACOBSON, L.P.; KIRBY, A.J.; POLK, S.; PHAIR, J.P.; BESLEY, D.R.; SAAH, A.J.; KINGSLEY, L.A.; SCHRAGER, L.K. Changes in survival after acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): 1984-1991. **Am. J. Epidemiol.**, v. 138, p. 952-64, 1993.

JACOBSON, S.; SHIDA, H.; MCFARLIN, D.E.; FAUCI, A.S.; KOENIG, S. Circulating CD8+ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-I pX in patients with HTLV-I associated neurological disease. **Nature**, v. 348, p. 245-8, 1990.

JACOBSON, S.; LEHKY, T.; NISHIMURA, M.; ROBINSON, S.; MCFARLIN, D.E.; DHIB-JALBUT, S. Isolation of HTLV-II from a patient with chronic progressive neurological disease clinically indistinguishable from HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Ann. Neurol.**, v. 33, p. 392-396, 1993.

KALYANARAMAN, V.S.; SARNGADHARAN, M.G.; ROBERT-GUROFF, M.; MIYOSHI, I.; BLAYNEY, D.; GOLDE, D.; GALLO, R.C. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science**, v. 218, p. 571-3, 1982.

KAPLAN, E.L.; MEIER, P. Non-parametric estimation from incomplete observations. **J. Am. Statist. Assoc.** v. 53, p. 457-81, 1958.

KHABBAZ, R.F.; HARTEL, D.; LAIRMORE, M.D.; HORSBURGH, C.R.; SCHOENBAUM, E.E.; ROBERTS, B.; HARTLEY, T.M.; FRIEDLAND, G. Human T lymphotropic virus type II (HTLV-II) infection in a cohort of New York intravenous drug users: an old infection? **J. Infect. Dis.**, v. 163, p. 252-6, 1991.

KIRA, J.; KOYANAGI, Y.; YAMADA, T.; ITOYAMA, Y.; GOTO, I.; YAMAMOTO, M.; SASAKI, H.; SAKAKI, Y. Increased HTLV-I proviral DNA in HTLV-I-associated myelopathy: a quantitative polymerase chain reaction study. **Ann. Neurol.**, v. 29, p. 194-201, 1991.

KLEINBAUM, D.G. **Survival Analysis: a self-learning text.** New York, Springer-Verlag, 1996. 324p.

KRÄMER, A.; JACOBSON, S.; REUBEN, J.F.; MURPHY, E.L.; WIKTOR, S.Z.; GRANSTON, B.; FIGUEROA, J.P.; HANCHARD, B.; MCFARLIN, D.; BLATTNER, W.A. Spontaneous lymphocyte proliferation in symptom-free HTLV-I positive Jamaicans [letter]. **Lancet**, october 14, p. 923-4, 1989.

LA GRENADE, L.; HANCHARD, B.; FLETCHER, V.; CRANSTON, B.; BLATTNER, W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. **Lancet**, v. 336, p. 1345-7, 1990.

LACERDA, R.; GRAVATO, N.; MCFARLAND, W.; RUTHERFORD, G.; ISKRANT, K.; STALL, R.; HEARST, N. Truck drivers in Brazil: prevalence of HIV and other sexually transmitted diseases, risk behavior and potential for spread of infection. **AIDS**, v. 11, p. S15-19, 1997. Supplement.

LANDAU, N.R.; PAGE, K.A.; LITTMAN, D.R. Pseudotyping with human T-cell leukemia virus type I broadens the human immunodeficiency virus type 1 host range. **J. Virol.**, v. 65, p. 162-9, 1991.

LEFRÈRE, J.; COUROUCÉ, A.; MARIOTTI, M.; WATTEL, E.; PROU, O.; BOUCHARDEAU, F.; LAMBIN, P. Rapid progression to AIDS in dual HIV-1/HTLV-I infection. **Lancet**, v. 336, p. 509, 1990.

LEON-MONZON, M.; CUPLER, E.; DALAKAS, M.C. HTLV-II inflammatory myopathy. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN RETROVIROLOGY: HTLV, 8., Rio de Janeiro, 1997. **Abstracts**, Rio de Janeiro, 1997. CS11.

LEVY, J.A. **HIV and the pathogenesis of AIDS.** 2.ed. Washington, ASM, 1998. cap. 13, p. 311-38: Overall features of HIV pathogenesis: prognosis for long-term survival.

- LOPES, F. **Mulheres negras e não negras vivendo com HIV/AIDS no Estado de São Paulo: um estudo sobre suas vulnerabilidades**. São Paulo, 2003. 159p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.
- LOWNDES, C.M.; BASTOS, F.I.; GIFFIN, K.M.; DOS REIS, A.C.G.V.; D'ORSI E.; ALARY, M. Differential trends in mortality from AIDS in men and women in Brazil (1984-1995). **AIDS**, v. 14, p. 1269-73, 2000.
- LUSSO, P.; LORI, F.; GALLO, R.C. CD-4 independent infection by human immunodeficiency virus type 1 after phenotypic mixing with human T-cell leukemia viruses. **J. Virol.**, v. 64, p. 6341-4, 1990.
- MANNS, A.; BLATTNER, W.A. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. **Tranfusion**, v. 31, p. 67-75, 1991.
- MANNS, A.; HISADA, M.; LA GRENADE, L. Human T-lymphotropic virus type I infection. **Lancet**, v. 353, p. 1951-8, 1999.
- MARIETTE, X.; CHEROT, P.; CAZALS, D.; BOUCHERIOU, D.; BROUET, J.; AGBALIKA, F. Antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. **Lancet**, v. 345, p. 71, 1995.
- MARINS, J.R.P.; JAMAL, L.F.; CHEN, S.Y.; BARROS, M.B.; HUDES, E.S.; BARBOSA, A.A.; CHEQUER, P.; TEIXEIRA, P.R.; HEARST, N. Dramatic improvement in survival among adult brazilian AIDS patients. **AIDS**, v. 17, p. 1675-82, 2003.
- MELLORS, J.W.; MUNOZ, A.; GIORGI, J.V.; MARGOLICK, J.B.; TASSONI, C.J.; GUPTA, P.; KINGSLEY, L.A.; TODD, J.A.; SAAH, A.J.; DETELS, R.; PHAIR, J.P.; RINALDO JR, C.R. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. **Ann. Intern. Med.**, v.126, p. 946-54, 1997.

- MIGONE, T.; LIN, J.; CERESETO, A.; MULLOY, J.C.; O'SHEA, J.J.; FRANCHINI, G.; LEONARD, W.J. Constitutively activated jak-STAT pathway in T cells transformed with HTLV-I. **Science**, v. 269, p. 79-81, 1995.
- MILLER, V.; MOCROFT, A.; REISS, P.; KATLAMA, C.; PAPADOPOULOS, A.I.; KATZENSTEIN, T.; VAN LUNZEN, J.; ANTUNES, F.; PHILLIPS, A.N.; LUNDGREN, J.D. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV-1 disease progression: results from the EuroSIDA study. **Ann. Intern. Med.**, v.130, p. 570-77, 1999.
- MIYOSHI, I.; KUBONISHI, I.; YOSHIMOTO, S.; AKAGI, T.; OHTSUKI, Y.; SHIRAISHI, Y.; NAGATA, K.; HINUMA, Y. Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. **Nature**, v. 294, p. 770-1, 1981.
- MOCHIZUKI, M.; TAJIMA, K.; WATANABE, T.; YAMAGUSHI, K. Human T lymphotropic virus type I uveitis. **Br. J. Ophthalmol.**, v. 78, p. 149-54, 1994.
- MOORE, R.D.; CHAISSON, R.E. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 13, p. 1933-42, 1999.
- MORGAN, O.S.; RODGERS-JOHNSON, P.; MORA, C.; CHAR, G. HTLV-1 and polymyositis in Jamaica. **Lancet**, v. 2, november 18, p. 1184, 1989.
- MORIUCHI, H.; MORIUCHI, M.; FAUCI, A.F. Factors secreted by human T lymphotropic virus type I (HTLV-I)-infected cells can enhance or inhibit replication of HIV-1 in HTLV-I-uninfected cells: implications for in vivo coinfection with HTLV-I and HIV-1. **J. Exp. Med.**, v. 187, p. 1689-97, 1998.
- MURPHY, E.L.; ENGSTROM, J.W.; MILLER, K.; SACHER, R.A.; BUSH, M.P.; HOLLINGSWORTH, C.G. HTLV-II associated myelopathy in 43-year-old woman. **Lancet**, v. 341, p. 757-8, 1993.

MURPHY, E.L.; FRIDEY, J.; SMITH, J.W.; ENGSTROM, J.; SACHER, R.A.; MILLER, K.; GIBBLE, J.; STEVENS, J.; THOMSON, R.; HANSMA, D.; KAPLAN, J.; KHABBAZ, R.; NEMO, G. HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II-infected blood donors. **Neurology**, v. 48, p. 315-20, 1997.

NISHIOKA, K.; MARUYAMA, I.; SATO, K.; KITAJIMA, I.; NAKAJIMA, Y.; OSAME, M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. **Lancet**, february 18, p.441-2, 1989.

O'BRIEN, W.A.; GROVIT-FERBAS, K.; NAMAZI, A.; OVCAK-DERZIC, S.; WANG, H.; PARK, J.; YERAMIAN, C.; MAO, S.; ZACK, J.A. Human immunodeficiency virus – type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. **Blood**, v. 86, p. 1082-9, 1995.

PAGE, J.B.; LAI, S.; CHITWOOD, D.D.; KLIMAS, N.G.; SMITH, P.C.; FLETCHER, M.A. HTLV-I/II seropositivity and death from AIDS among HIV-I seropositive intravenous drug users. **Lancet**, v. 335, p. 1439-41, 1990.

PALELLA JR, F.J.; DELANEY, K.M.; MOORMAN, A.C.; LOVELESS, M.O.; FUHRER, J.; SATTEN, G.A.; ASCHMAN, D.J.; HOLMBERG, S.D.; THE HIV OUTPATIENT STUDY INVESTIGATORS. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, p. 853-60, 1998.

PALELLA JR, F.J.; DELORIA-KNOLL, M.; CHMIEL, J.S.; MOORMAN, A.C.; WOOD, K.C.; GREENBERG, A.E.; HOLMBERG, S.D.; AND THE HIV OUTPATIENTS (HOPS) INVESTIGATORS. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. **Ann. Intern. Med.**, v.138, p. 620-6, 2003.

POIESZ, B.J.; RUSCETTI, GAZDAR, A.F.; BUNN, P.A.; MINNA, J.D.; GALLO, R.C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 77, p. 7415-9, 1980.

POMERANTZ, R.J.; NUNNARI, G. HIV and GB virus C – can two virus be better than one? **N. Engl. J. Med.** v. 350, p. 963-5, 2004.

POPOVIC, M.; SARNGADHARAN, M.G.; READ, E.GALLO, R.C. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. **Science**, v. 224, p. 497-500, 1984.

RANCINAN, C.; NEAU, D.; SAVÈS, M.; LAWSON-AYAYI, S.; BONNET, F.; MERCIÉ, P.; DUPON, M.; COUZIGOU, P.; DABIS, F.; CHÊNE, G.; AND THE GROUPE D'ÉPIDÉMIOLOGIE CLINIQUE DU SIDA EN AQUITAINE (GECSA) Is hepatitis C virus co-infection associated with survival in HIV-infected patients treated by combination antiretroviral therapy? **AIDS**, v. 16, p. 1357-62, 2002.

RICHMAN, D.D. Normal physiology and HIV pathophysiology of human T-cell dynamics. **J. Clin. Invest.** v. 105, p. 565-6, 2000 [Commentary].

SCAPELLATO, P.G.; BOTTARO, E.; BRIESCHKE, M.T.R.; SCAPELLATO, J.L.; DATO, A.; INTILE, A.D.; DAVARO, R.; VIDAL, G.I. CD4 cell count among HIV-infected patients with an AIDS-defining disease: higher count in patients coinfecting than in those not coinfecting with human T-cell lymphotropic virus type I. **J. Acq. Immun. Defic. Synd. Hum. Retrovirol.**, v. 33, p. 279-80, 2003.

SCHECHTER, M.; HARRISON, L.H.; HALSEY, N.A.; TRADE, G.; SANTINO, M.; MOULTON, L.H.; QUINN, T.C. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV in Brazil - impact on markers of HIV disease progression. **JAMA**, v. 271, p. 353-7, 1994.

SCHECHTER, M.; MOULTON, L.H.; HARRISON, L.H. HIV viral load and CD4+ lymphocyte counts in subjects coinfecting with HTLV-I and HIV-1. **J. Acq. Immun. Defic. Synd. Hum. Retrovirol.**, v. 15, p. 308-11, 1997.

SEPKOWITZ, K.A. AIDS – The first 20 years. **N. Engl. J. Med.** v. 344, p. 1764-72, 2001.

SIEKEVITZ, M.; JOSEPHS, S.F.; DUKOVICH, M.; PEFFER, N.; WONG-STAAAL, F.; GREENE, W.C. Activation of HIV-1 LTR by T cell mitogens and trans-activator protein of HTLV-I. **Science**, v. 238, p. 1575-8, 1987.

SOBESKY, M.; COUPPIE, P.; PRADINAUD, R.; GODARD, M.C.; ALVAREZ, F.; BENOÎT, B.; CARME, B.; LEBEUX, B.; GECVIG (GROUPE D'ETUDES CLINIQUES DU VIH EN GUYANE) Co-infection par VIH et HTLV-I et survie au stade SIDA. **Presse Med.**, v. 29, p. 413-16, 2000.

SODROSKI, J.G.; ROSEN, C.A.; HASELTINE, W.A. Trans-acting transcriptional activation of the long terminal repeat of human T lymphotropic viruses in infected cells. **Science**, v. 225, p. 381-5, 1984.

SOMASUNDARAN, M.; ROBINSON, H.L. Unexpectedly high levels of HIV-1 RNA and protein synthesis in a cytocidal infection. **Science**, v. 242, p. 1554-7, 1988.

SOMASUNDARAN, M.; SHARKEY, M.; BRICHACEK, B.; LUZURIAGA, K.; EMERMAN, M.; SULLIVAN, J.L.; STEVENSON, M. Evidence for a cytopathogenicity determinant in HIV-1 Vpr. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 99, p. 9503-08, 2002.

SOMMERFELT, M.A.; WILLIAMS, B.P.; CLAPHAM, P.R. Human T cell leukemia viruses use a receptor determined by human chromosome 17. **Science**, v. 242, p. 1557-9, 1988.

SUBBARAO, S.; SCHOCHETMAN, G. Genetic variability of HIV-1. **AIDS**, v. 10, p. S13-23, 1996. Supplement.

SUGIMOTO, M.; NAKASHIMA, H.; WATANABE, S.; UYAMA, E.; TANAKA, F.; ANDO, M.; ARAKI, S.; KAWASAKI, S. T-lymphocyte alveolitis in HTLV-I-associated myelopathy. **Lancet**, v. II, n. 8569, p. 1220, 1987.

SULLIVAN, A.D.; WIGGINTON, J.; KIRSCHNER, D. The coreceptor mutation CCR5Δ32 influences the dynamics of HIV epidemics and is selected for by HIV. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 98, p. 10214-19, 2001.

UNAIDS - UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. AIDS epidemic update. December 2003. Disponível em: <http://www.unaids.org/wad/Epiupdate2003>. Acesso em: 11 março 2004.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses**. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha. 2. ed. São Paulo, Serviço de Biblioteca e Documentação, 1996. 89p.

VAN VELDHUISEN, P.C.; WALTERS, M.; SAWADA, T.; LEVINE, P.H.; WILKS, R.; HANCHARD, B.; HISADA, M. Seroincidence of human T-lymphotropic virus type I infection and characterization of seroconverters in jamaican food handlers. **J. Acq. Immun. Defic. Synd. Hum. Retrovirol.**, v. 33, p. 387-92, 2003.

VISCONTI, A.; VISCONTI, L.; BELLOCCO, R.; BINKIN, N.; COLUCCI, G.; VERNOCCHI, L.; AMENDOLA, M.; CIACI, D. HTLV-II/HIV-1 co-infection and risk for progression to AIDS among intravenous drug users. **J. Acq. Immun. Defic. Synd.**, v. 6, p. 1228-37, 1993.

VLAHOV, D.; KHABBAZ, R.F.; COHN, S.; GALAI, N.; TAYLOR, E.; KAPLAN, J.E. Incidence and risk factors for human T-lymphotropic virus type II seroconversion among injecting drug users in Baltimore, Maryland, U.S.A. **J. Acq. Immun. Defic. Synd. Hum. Retrovirol.**, v. 9, p. 89-96, 1995.

WEISS, R. Tissue-specific transformation by human T-cell leukaemia virus. **Nature**, v. 310, p. 273-4, 1984.

WIKTOR, S.Z.; JACOBSON, S.; WEISS, S.H.; SHAW, G.M.; REUBEN, J.S.; SHORTY, V.J.; MCFARLIN, D.E.; BLATTNER, W.A. Spontaneous lymphocyte proliferation in HTLV-II infection. **Lancet**, v. 337, p. 327-8, 1991.

WILLIAMS, C.F.; KLINZMAN, D.; YAMASHITA, T.E.; XIANG, J.; POLGREEN, P.M.; RINALDO, C.; LIU, C.; PHAIR, J.; MARGOLICK, J.B.; ZDUNEK D.; HESS, G.; STAPLETON, J.T. Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. **N. Engl. J. Med.** v. 350, p. 981-90, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Proposed WHO criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2 and HTLV-I/HTLV-II. **Weekly Epidem. Rec.**, v. 65. p. 281-3, 1990.

YUONG, J.; DE GEEST, S.; SPIRIG, R.; FLEPP, M.; RICKENBACK, M.; FURRER, H; BERNASCONI, E.; HIRSCH, B.; TELENTI, A.; VERNAZZA, P.; BATTEGAY, M; BUCHER, H.C.; SWISS HIV COHORT STUDY GROUP Stable partnership and progression to AIDS or death in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: swiss HIV cohort study. **BMJ**, v. 328, n.15, 2004. Disponível em: <http://www.bmjjournals.com/cgi/reprint/328/7430/15>. Acesso em: 05 abril 2004.

ZACK, J.A.; CANN, A.J.; LUGO, J.P.; CHEN, I.S.Y. HIV-1 production from infected peripheral blood T cells after HTLV-I induced mitogenic stimulation. **Science**, v. 240, p. 1026-9, 1988.

ZEHENDER, G.; COLASANTE, C.; SANTAMBROGIO, S.; DE MADDALENA, C.; MASSETTO, B.; CAVALLI, B.; JACCHETTI, G.; FASAN, M.; ADORNI, F.; OSIO, M.; MORONI, M.; GALLI, M. Increased risk of developing peripheral neuropathy in patients coinfecting with HIV-1 and HTLV-2. **J. Acq. Immun. Defic. Synd.**, v. 31, p. 440-7, 2002.

8. ANEXOS

ANEXO A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM UM ESTUDO DE PESQUISA

A. Proposta

O Centro de Referência em AIDS de Santos, em cooperação com o Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da USP, está conduzindo um estudo para avaliar a incidência e o efeito das infecções pelo HTLV-I e pelo HTLV-II além de outros fatores na evolução clínica e na sobrevida de portadores do HIV acompanhados no CRAIDS em Santos. O presente estudo é uma continuação do estudo que você já participou em 1997.

B. Esclarecimentos e Procedimentos do Estudo

Se você concordar em participar do estudo:

- Responderá um questionário onde a proposta será de avaliar informações relacionadas com o seu estado clínico e o seu tratamento durante o acompanhamento no CRAIDS.
- Coletaremos informações do seu prontuário para avaliar como foi o desenvolvimento do seu estado de saúde relacionado à AIDS no período de acompanhamento no CRAIDS.
- Seu sangue será novamente testado para verificar se você está infectado pelo HTLV-I e HTLV-II, além de outras doenças de transmissão sexual ou sanguínea relacionadas.
- Receberá os resultados dos exames no mesmo local em horário previamente agendado.
- O estudo não tem o propósito de interferir no seu tratamento. A sua saúde não correrá nenhum risco por participar do estudo.

C. Garantia de Liberdade de Escolha

Você tem total liberdade de escolha. Se a sua decisão for de não participar do estudo, essa decisão será respeitada e não afetará em nada o seu atendimento no CRAIDS. A qualquer momento você poderá se retirar do estudo, se assim o desejar.

D. Garantia de Confidencialidade

A participação na pesquisa continuará a ter a máxima garantia de manutenção da privacidade e de confidencialidade das informações.

As informações serão todas codificadas e guardadas sob sigilo e não será mencionado que eu estou fazendo parte de um estudo sobre doenças de transmissão sexual ou sanguínea.

E. Custos

Não terá nenhum custo em participar do projeto, e não terá também nenhuma ajuda de custo para participar do estudo.

E. Dúvidas

Você receberá informações e esclarecimentos relativos ao estudo sempre que você considerar necessário diretamente no CRAIDS com o médico Arnaldo Etzel, responsável pelo estudo.

F. Consentimento

- Declaro estar esclarecido sobre os propósitos e os procedimentos do estudo.
- Aceito em participar do estudo acima descrito.
- Minha participação é voluntária neste projeto de estudo.
- Sei que sou livre para aceitar ou não em participar deste projeto.
- Recebo uma cópia deste Termo de Consentimento

Nome: _____ Prontuário nº: _____

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

Nome do pesquisador: _____ Assinatura: _____

ANEXO B. QUESTIONÁRIO APLICADO**ESTUDO SOBREVIDA AIDS/HTLV CRAIDS-SANTOS**

Nome: _____ N° pront: _____

N° identificação: _____ Preenchimento: ____/____/____ Coleta da amostra ____/____/____

Datas de entrada do estudo de sobrevida

1º teste anti-HIV reigente: ____/____/____ 1º atendimento no CRAIDS: ____/____/____

Início do TARV: ____/____/____ Entrada no estudo transversal: ____/____/____

Dados para as datas de saída do estudo de sobrevida (Data final do seguimento: 31/10/2002)Óbito: Sim ☐ Não ☐ Ignorado ☐ Local do óbito: _____

Data do Óbito: ____/____/____

Causa do óbito: AIDS ☐: _____Outra ☐: _____

Última consulta CRAIDS: ____/____/____

Abandono: Sim ☐ Não ☐ (não óbito > 6m da última cons.ao final seguimento = antes de 30/04/2002)Em acompanhamento na data final do seguimento: Sim ☐ Não ☐Falha: Sim ☐ Não ☐**Dados Clínicos**

Médico para informações complementares: _____

Caso confirmado de AIDS no início do atendimento no CRAIDS: Sim ☐ Não ☐Caso confirmado de AIDS no início do estudo transversal: Sim ☐ Não ☐

Data da confirmação de caso de AIDS: ____/____/____

Doença ou Critério que definiu caso de AIDS: _____

Caso não confirmado de AIDS na data final do seguimento: Sim ☐ Não ☐**Observações**

ANEXO B. QUESTIONÁRIO APLICADO (CONTINUAÇÃO)

Diagnósticos de doenças associadas à AIDS:

Candidíase oral:	Sim ☐	Não ☐	Ign ☐ : __/__/__	Critério: _____
Candidíase esofágica:	Sim ☐	Não ☐	Ign ☐ : __/__/__	Critério: _____
Diarréia <i>Cryptosporidium</i> :	Sim ☐	Não ☐	Ign ☐ : __/__/__	Critério: _____
Diarréia <i>Isospora</i> :	Sim ☐	Não ☐	Ign ☐ : __/__/__	Critério: _____
Criptococose SNC:	Sim ☐	Não ☐	Ign ☐ : __/__/__	Critério: _____
<i>Herpes zoster</i> :	Sim ☐	Não ☐	Ign ☐ : __/__/__	Critério: _____
Sarcoma de Kaposi:	Sim ☐	Não ☐	Ign ☐ : __/__/__	Critério: _____
Retinite por CMV:	Sim ☐	Não ☐	Ign ☐ : __/__/__	Critério: _____
Pneumonia por <i>P. carinii</i> :	Sim ☐	Não ☐	Ign ☐ : __/__/__	Critério: _____
Toxoplasmose SNC:	Sim ☐	Não ☐	Ign ☐ : __/__/__	Critério: _____
Tuberculose pulmonar:	Sim ☐	Não ☐	Ign ☐ : __/__/__	Critério: _____
Tuberculose disseminada:	Sim ☐	Não ☐	Ign ☐ : __/__/__	Critério: _____
Outra: _____			: __/__/__	Critério: _____
Outra: _____			: __/__/__	Critério: _____
Outra: _____			: __/__/__	Critério: _____
Internações Hospitalares: Sim ☐ Não ☐				
Local: _____			: __/__/__	
Local: _____			: __/__/__	
Local: _____			: __/__/__	

Dados laboratoriais

Primeiro CD4+/mm³ no acompanhamento CRAIDS: _____: __/__/__

CD4+/mm³ na entrada do estudo transversal: _____: __/__/__

Menor CD4+/mm³ no acompanhamento CRAIDS: _____: __/__/__

Maior CD4+/mm³ no acompanhamento CRAIDS: _____: __/__/__

Último CD4+/mm³ no acompanhamento CRAIDS: _____: __/__/__

Primeira carga viral (cópias/ml) no acompanhamento CRAIDS:
 _____; log decimal: _____: __/__/__

Carga viral (cópias/ml) na entrada do estudo transversal:
 _____; log decimal: _____: __/__/__

Maior carga viral (cópias/ml) no acompanhamento CRAIDS:
 _____; log decimal: _____: __/__/__

Menor carga viral (cópias/ml) no acompanhamento CRAIDS:
 _____; log decimal: _____: __/__/__

Última carga viral (cópias/ml) no acompanhamento CRAIDS:
 _____; log decimal: _____: __/__/__